(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 272 737**

(51) Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **02745602 .9**
(86) Fecha de presentación : **10.07.2002**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1409481**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2004**

(54) Título: **Derivados de quinolina y su uso como inhibidores de tirosina quinasas.**

(30) Prioridad: **16.07.2001 EP 01401895**
05.12.2001 EP 01403123

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es: **Hennequin, Laurent, Francois, Andre**

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

ES 2 272 737 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

Derivados de quinolina y su uso como inhibidores de tirosina quinasas.

La invención se refiere a ciertos derivados de quinolina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad antitumoral y, en consecuencia, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención también se refiere a procedimientos para la fabricación de dichos derivados de quinolina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en la fabricación de medicamentos para uso en la prevención o tratamiento de enfermedades debidas a tumores sólidos en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Muchos de los regímenes de tratamiento actuales para las enfermedades de proliferación celular, tales como psoriasis y cáncer, utilizan compuestos que inhiben la síntesis de ADN. Tales compuestos generalmente son tóxicos para las células, pero su efecto tóxico sobre las células que se dividen rápidamente, tales como células tumorales, puede ser beneficioso. Los enfoques alternativos a los agentes antitumorales, que actúan mediante mecanismos distintos de la inhibición de la síntesis del ADN, tienen el potencial de desempeñar una mejor selectividad de acción.

En años recientes se ha descubierto que una célula se convierte en cancerosa en virtud de la transformación de una parte de su ADN en un oncogén, es decir, un gen que, con la activación, conduce a la formación de células tumorales cancerosas (Bradshaw, *Mutagenesis*, 1986, 1, 91). Varios de tales oncogenes dan lugar a la producción de péptidos que son receptores para factores de crecimiento. La activación del complejo del receptor del factor de crecimiento conduce subsiguientemente a un aumento en la proliferación celular. Por ejemplo, se sabe que varios oncogenes codifican las enzimas de tirosina quinasas, y que ciertos receptores de factor de crecimiento también son enzimas de tirosina quinasas (Yarden *et al*., *Ann. Rev. Biochem*., 1988, 57, 443; Larsen *et al*., *Ann. Reports in Med. Chem*., 1989, Capt. 13). El primer grupo de tirosina quinasas que se identificó surgió de oncogenes víricos, por ejemplo tirosina quinasa $pp60^{v-Src}$ (conocida de otro modo como v-Src), y las tirosina quinasas correspondientes en células normales, por ejemplo tirosina quinasa $pp60^{c-Src}$ (conocida de otro modo como c-Src).

Las tirosina quinasas receptoras son importantes en la transmisión de señales bioquímicas que inician la replicación celular. Son grandes enzimas que ocupan la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), y una porción intracelular que funciona como una quinasa para fosforilar aminoácidos de tirosina en proteínas y por tanto influir en la proliferación celular. Se conocen diversas clases de tirosina quinasas receptoras (Wilks, *Advances in Cancer Research*, 1993, 60, 43-73) basadas en familias de factores de crecimiento que se unen a diferentes tirosina quinasas receptoras. La clasificación incluye las tirosina quinasas receptoras de clase I que comprenden la familia de EGF de tirosina quinasas receptoras, tales como los receptores EGF, TGFα, Neu y erbB; las tirosina quinasas receptoras de clase II que comprenden la familia de la insulina de tirosina quinasas receptoras, tales como los receptores de la insulina y de IGFI y el receptor relacionado con la insulina (IRR), y las tirosina quinasas receptoras de clase III, que comprenden la familia de tirosina quinasas receptoras del factor del crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), tales como los receptores PDGFα, PDGFβ y del factor 1 estimulante de las colonias (CSF1).

También se sabe que ciertas tirosina quinasas pertenecen a la clase de tirosina quinasas no receptoras que están localizadas intracelularmente y están implicadas en la transmisión de señales bioquímicas, tales como las que influyen en la movilidad de las células tumorales, la diseminación y la capacidad de invasión y subsiguientemente del crecimiento de tumores metastásicos (Ullrich *et al*., *Cell*, 1990, 61, 203-212, Bolen *et al*., *FASEB J*., 1992, 6, 3403-3409, Brickell *et al*., *Critical Reviews in Oncogenesis*, 1992, 3, 401-406, Bohlen *et al*., *Oncogene*, 1993, 8, 2025-2031, Courtneidge *et al*., *Semin. Cancer Biol*., 1994, 5, 239-246, Lauffenburger *et al*., *Cell*, 1996, 84, 359-369, Hanks *et al*., *BioEssays*, 1996, 19, 137-145, Parsons *et al*., *Current Opinion in Cell Biology*, 1997, 9, 187-192, Brown *et al*., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1996, 1287, 121-149 y Schlaepfer *et al*., *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 1999, 71, 435-478). Se conocen diversas clases de tirosina quinasas no receptoras, incluyendo la familia de Src tales como las tirosina quinasas Src, Lyn, y Yes, la familia de Abl tal como Abl y Arg, y la familia Jak, tal como Jak 1 y Tyk 2.

Se sabe que la familia de Src de tirosina quinasas no receptoras está muy regulada en células normales y, en ausencia de estímulos extracelulares, se conservan en una conformación inactiva. Sin embargo, algunos miembros de la familia de Src, por ejemplo la tirosina quinasa de c-Src, frecuentemente se activan de forma significativa (cuando se compara con los niveles celulares normales) en cánceres comunes de seres humanos, tales como cáncer gastrointestinal, por ejemplo cáncer de colon, rectal y de estómago (Cartwright *et al*., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 558-562 y Mao *et al*., *Oncogene*, 1997, 15, 3083-3090), y cáncer de mama (Muthuswamy *et al*., *Oncogene*, 1995, 11, 1801-1810). La familia de Src de tirosina quinasas no receptoras también ha sido localizada en otros cánceres habituales de seres humanos, tales como cánceres de hepatocitos no pequeños (NSCLC), incluyendo adenocarcinomas y cáncer de células escamosas del pulmón (*Mazurenko et al*., *European Journal of Cancer*, 1992, 28, 372-7), cáncer de vejiga (Fanning *et al*., *Cancer Research*, 1992, 52, 1457-62), cáncer esofágico (Jankowski *et al*., *Gut*, 1992, 33, 1033-8), cáncer de próstata, cáncer ovárico (Wiener *et al*., *Clin. Cancer Research*, 1999, 5, 2164-70) y cáncer pancreático (Lutz *et al*., *Biochem. and Biophys. Res. Comm*., 1998, 243, 503-8). A medida que se analizan otros tejidos tumorales humanos para detectar la familia de Src de tirosina quinasas no receptoras, es de esperar que se establecerá su extensión.

También se sabe que el papel predominante de la tirosina quinasa no receptora de c-Src es regular el ensamblaje de los complejos de adhesión focal mediante la interacción con un número de proteínas citoplásmicas que incluyen, por ejemplo, la quinasa de adhesión focal y paxilina. Además, la c-Src se acopla a rutas de señalización que regulan el citoesqueleto de actina que facilita la movilidad celular. Igualmente, las tirosina quinasas no receptoras de c-Src, c-Yes y c-Fyn desempeñan papeles importantes en la señalización mediada por integrinas y en la interrupción de las uniones de célula con célula dependientes de cadherina (Owens *et al*., *Molecular Biology of the Cell*, 2000, 11, 51-64 y Klinghoffer *et al*., *EMBO Journal*, 1999, 18, 2459-2471). La movilidad celular es obligatoriamente necesaria para que un tumor localizado progrese a través de las etapas de diseminación en el torrente sanguíneo, la invasión de otros tejidos y la iniciación del crecimiento de tumor metastásico. Por ejemplo, se ha correlacionado la progresión del tumor de colon de enfermedad metastásica invasiva, localizada adiseminada, con la actividad de tirosina quinasa no receptora de c-Src (Brunton *et al*., *Oncogene*, 1997, 14, 283-293, Fincham *et al*., *EMBO J*, 1998, 17, 81-92 y Verbeek *et al*., *Exp. Cell Research*, 1999, 248, 531-537).

En consecuencia, se ha reconocido que un inhibidor de tales tirosina quinasas no receptoras sería valioso como inhibidor selectivo de la movilidad de células tumorales y como un inhibidor selectivo de la diseminación y de la capacidad invasiva de células cancerígenas de mamíferos que condujera a la inhibición del crecimiento de tumor metastásico. En particular, un inhibidor de tales tirosina quinasas no receptoras sería valioso como un agente anti-invasivo para uso en la contención y/o tratamiento de la enfermedad debida a tumores sólidos.

Ahora se ha encontrado que, sorprendentemente, ciertos derivados de quinolina poseen actividad antitumoral potente. Sin que se desee suponer que los compuestos descritos en la presente invención poseen actividad farmacológica sólo en virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se cree que los compuestos proporcionan un efecto antitumoral mediante la inhibición de una o más de las proteína quinasas específicas de tirosina no receptoras que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la capacidad de invasión y migratoria de células tumorales que se metastatizan. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan un efecto antitumoral mediante la inhibición de la familia de Src de tirosina quinasas no receptoras, por ejemplo mediante la inhibición de una o más de c-Src, c-Yes y c-Fyn.

También se sabe que la enzima de tirosina quinasa no receptora de c-Src está implicada en el control de la resorción ósea impulsada por osteoclastos (Soriano *et al*., *Cell*, 1991, 64, 693-702; Boyce *et al*., *J. Clin. Invest*., 1992, 90, 1622-1627; Yoneda *et al*., *J. Clin. Invest*., 1993, 91, 2791-2795 y Missbach *et al*., *Bone*, 1999, 24, 437-49). Por lo tanto, un inhibidor de tirosina quinasa no receptora de c-Src es valioso en la prevención y tratamiento de osteopatías tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad metastásica en los huesos, e hipercalcemia inducida por tumores.

Los compuestos de la presente invención también son útiles inhibiendo la proliferación celular descontrolada que surge de diversas enfermedades no cancerígenas tales como enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino), enfermedades fibróticas (por ejemplo, cirrosis hepática y fibrosis pulmonar), glomerulonefritis, esclerosis múltiple, psoriasis, reacciones de hipersensibilidad de la piel, enfermedades de los vasos sanguíneos (por ejemplo, aterosclerosis y restenosis), asma alérgica, diabetes dependiente de insulina, retinopatía diabética y nefropatía diabética.

Generalmente, los compuestos de la presente invención poseen una potente actividad inhibidora frente a la familia de Src de tirosina quinasas no receptoras, por ejemplo inhibiendo c-Src y/o c-Yes, mientras que poseen una actividad inhibidora menos potente frente a otras enzimas de tirosina quinasas tales como las tirosina quinasas receptoras, por ejemplo tirosina quinasa receptora de EGF y/o tirosina quinasa receptora de VEGF. Además, ciertos compuestos de la presente invención poseen una potencia sustancialmente mejor frente a la familia de Src de tirosina quinasas no receptoras, por ejemplo c-Src y/o c-Yes, que frente a tirosina quinasa receptora de EGF o tirosina quinasa receptora de VEGF. Tales compuestos poseen suficiente potencia frente a la familia de Src de tirosina quinasas no receptoras, por ejemplo c-Src y/o c-Yes, de forma que se pueden usar en una cantidad suficiente para inhibir, por ejemplo, c-Src y/o c-Yes, mientras que demuestran poca actividad frente a tirosina quinasa receptora de VEGF.

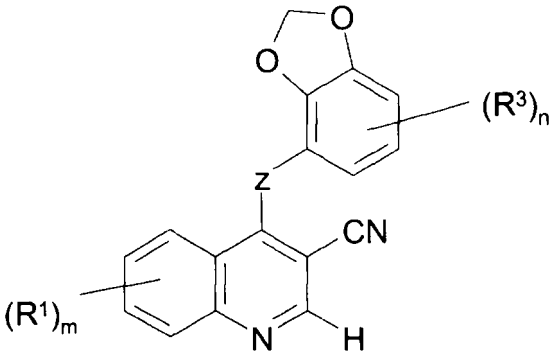
En la Solicitud de Patente Internacional WO 98/43960 se afirma que es útil un intervalo de derivados de 3-cianoquinolinas en el tratamiento del cáncer. Se afirma que algunos de los compuestos son inhibidores de tirosina quinasa receptora de EGF, se afirma de otros que son inhibidores de la ruta de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), y se afirma de otros que son inhibidores de factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). No existe allí ninguna descripción de ninguno de los derivados de 3-cianoquinolina que contienen 2,3-metilendioxifenilo.

En la Solicitud de Patente Internacional WO 00/18761 se establece que ciertos derivados de 3-cianoquinolina son inhibidores de las tirosina quinasas proteínicas, que son útiles como agentes antineoplásicos y en el tratamiento de nefropatía policística. Los compuestos descritos incluyen derivados de 3-cianoquinolina, sustituidos en la posición 4 mediante un grupo arilamino bicíclico o heteroarilamino bicíclico, en el que el anillo heteroarílico contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. En el ejemplo 98 se presenta la descripción de un 4-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)quinolin-3-carbonitrilo que se podría describir de otro modo como un derivado de 3-ciano-4-(3,4-metilendioxianilino)quinolina. No existe descripción de ningún derivado de 3-ciano-4-(2,3-metilendioxianilino)-quinolina.

En la Solicitud de Patente Internacional WO 00/68201 se establece que también es útil en el tratamiento del cáncer un abanico de derivados de 3-cianoquinolina. Se afirma que algunos de los compuestos son inhibidores de MEK, una MAPK quinasa. No hay ninguna descripción allí de derivados de 3-cianoquinolina que contengan 2,3-metilendioxifenilo.

En *Journal Medicinal Chemistry*, 2001, 44, 822-833, se describe que ciertos derivados de 4-anilino-3-cianoquinolina son útiles para la inhibición de la proliferación celular dependiente de Src. No hay ninguna descripción allí de ningún derivado de 4-(2,3-metilendioxi-anilino)-3-cianoquinolina.

Según un aspecto de la invención, se proporciona un derivado de quinolina de la Fórmula I



I

en la que Z es un grupo O, S, SO, SO_2, $N(R^2)$ o $C(R^2)_2$, en los que cada grupo R^2, que puede ser igual o diferente, es hidrógeno o alquilo (C1-6);

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, isociano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alqueniloxi (C2-6), alquiniloxi (C2-6), alquil (C1-6)-tio, alquil (C1-6)-sulfinilo, alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcoxi (C1-6)-carbonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo (C2-6), alcanoiloxi (C2-6), alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, alquenoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alquenoil (C3-6)-amino, alquinoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alquinoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)sulfamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]sulfamoilo, alcanoil (C1-6)-sulfonilamino y N-alquil (C1-6)-alcano (C1-6)-sulfonilamino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^1 - X^1 -$$

en la que X^1 es un enlace directo, o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^4)$, CO, $CH(OR^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$, $SO_2N(R^4)$, $N(R^4)SO_2$, $OC(R^4)_2$, $SC(R^4)_2$ y $N(R^4)C(R^4)_2$, en los que R^4 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^1 es arilo, aril-alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-7), cicloalquil (C3-7)-alquilo (C1-6), cicloalquenilo (C3-7), cicloalquenil (C3-7)-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6), o $(R^1)_m$ es alquilen (C1-3)-dioxi,

y en la que los átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) en un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, CH=CH y C≡C en los que R^5 es hidrógeno o alquilo (C1-6) o, cuando el grupo insertado es $N(R^5)$, R^5 puede ser también alcanoilo (C2-6),

y en la que cualquier grupo CH_2=CH- o HC≡C- en un sustituyente R^1 tiene opcionalmente, en la posición CH_2= o HC≡ terminal, un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxi, carbamoilo, alcoxi (C1-6)-carbonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^2 - X^2 -$$

en la que X^2 es un enlace directo, o se selecciona de CO y $N(R^6)CO$, en el que R^6 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^2 es arilo, aril-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente, en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3, uno o más sustituyentes halógeno o alquilo (C1-6), o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-tio, alquil (C1-6)-sulfinilo, alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcoxi (C1-6)-carbonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo (C2-6), alcanoil (C2-6)-oxi, alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)amino, N-alquil (C1-6)sulfamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]sulfamoilo, alcano (C1-6)-sulfonilamino y N-alquil (C1-6)-alcano (C1-6)-sulfonilamino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^3 - Q^3$$

en la que X^3 es un enlace directo, o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^7)$, CO, $CH(OR^7)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$, $SO_2N(R^7)$, $N(R^7)SO_2$, $C(R^7)_2O$, $C(R^7)_2S$ y $N(R^7)C(R^7)_2$, en los que R^7 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^3 es arilo, aril-alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-7), cicloalquil (C3-7)-alquilo (C1-6), cicloalquenilo (C3-7), cicloalquenil (C3-7)-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, dentro de un sustituyente en R^1, tiene opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquenilo (C2-6)-oxi, alquinil (C2-6)-oxi, alquil (C1-6)-tio, alquil (C1-6)-sulfinilo, alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcoxi (C1-6)-carbonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo (C2-6), alcanoil (C2-6)-oxi, alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-sulfamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]-sulfamoilo, alcano (C1-6)-sulfonilamino y N-alquil (C1-6)-alcano (C1-6)-sulfonilamino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^4 - R^8$$

en la que X^4 es un enlace directo, o se selecciona de O y $N(R^9)$, en el que R^9 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y R^8 es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxi-alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6)-alquilo (C1-6), ciano-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)amino-alquilo (C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), alcanoil (C2-6)-amino-alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6)-carbonilamino-alquilo (C1-6), o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^5 - Q^4$$

en la que X^5 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R^{10})$ y CO, en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^4 es arilo, aril-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6) que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8) y alcoxi (C1-6),

en la que cualquier grupo heterociclilo, dentro de un sustituyente en R^1, tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

n es 0, 1, 2 ó 3; y

R^3 es halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquenil (C2-6)-oxi, alquinil (C2-6)-oxi, alquil (C1-6)-tio, alquil (C1-6)-sulfinilo, alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcoxi (C1-6)-carbonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo (C2-6), alcanoil (C2-6)-oxi, alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, alquenoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alquenoil (C3-6)-amino, alquinoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alquinoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-sulfamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]sulfamoilo, alcano (C1-6)-sulfonilamino y N-alquil (C1-6)-alcano (C1-6)-sulfonilamino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^6 - R^{11}$$

en la que X^6 es un enlace directo, o se selecciona de O y $N(R^{12})$, en el que R^{12} es hidrógeno o alquilo (C1-6), y R^{11} es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxi-alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6)-alquilo (C1-6), ciano-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6) o di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^7 - Q^5$$

en la que X^7 es un enlace directo, o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^{13})$, CO, $CH(OR^{13})$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CO$, $SO_2N(R^{13})$, $N(R^{13})SO_2$, $C(R^{13})_2O$, $C(R^{13})_2S$ y $N(R^{13})C(R^{13})_2$, en los que R^{13} es hidrógeno o alquilo (C1-6), Q^5 es arilo, aril-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6) que puede tener

opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8) y alcoxi (C1-6), y cualquier grupo heterociclilo dentro de Q^5 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta memoria descriptiva, el término genérico "alquilo" incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal como de cadena ramificada, tales como propilo, isopropilo y terc-butilo y también grupos cicloalquilo (C3-7) tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo", son específicas para la versión de cadena lineal solamente; las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada, tales como "isopropilo", son específicas para la versión de cadena ramificada solamente; y las referencias a grupos cicloalquilo individuales, tales como "ciclopentilo", son específicas para ese anillo de 5 mimbros solamente. Lo mismo se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo alcoxi (C1-6) incluye metoxi, etoxi, ciclopropiloxi y ciclopentiloxi, alquilamino (C1-6) incluye metilamino, etilamino, ciclobutilamino y ciclohexilamino, y di-[alquil (C1-6)]amino incluye dimetilamino, dietilamino, N-ciclobutil-N-metilamino y N-ciclohexil-N-etilamino.

Se entenderá que, puesto que ciertos compuestos de la Fórmula I definida anteriormente pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de tales formas ópticamente activas o racémicas que posean la actividad anteriormente mencionada. La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo mediante técnicas estándares de química orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. De forma similar, la actividad anteriormente mencionada se puede evaluar usando las técnicas de laboratorio estándares citadas en lo sucesivo.

Los valores adecuados para los radicales genéricos citados anteriormente incluyen aquellos expuestos a continuación.

Un valor adecuado para uno cualquiera de los grupos "Q" (Q^1 a Q^5) cuando es arilo, o para el grupo arilo en un grupo "Q" es, por ejemplo, fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

Un valor adecuado para uno cualquiera de los grupos "Q" (Q^1 ó Q^3) cuando es cicloalquilo (C3-7), o para el grupo cicloalquilo (C3-7) en un grupo "Q", es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo, y un valor adecuado para uno cualquiera de los grupos "Q" (Q^1 o Q^3) cuando es cicloalquenilo (C3-7), o para el grupo cicloalquenilo (C3-7) en un grupo "Q", es, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo.

Un valor adecuado para uno cualquiera de los grupos "Q" (Q^1 a Q^5) cuando es heteroarilo, o para el grupo heteroarilo en un grupo "Q", es, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros aromático, o un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros con hasta cinco heteroátomos anulares seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo o naftiridinilo.

Un valor adecuado para uno cualquiera de los grupos "Q" (Q^1 a Q^5) cuando es heterociclilo, o para el grupo heterociclilo en un grupo "Q", es, por ejemplo, un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente saturado no aromático con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo, azetidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, preferiblemente tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazinilo, piperidinilo o piperazinilo. Un valor adecuado para tal grupo que tiene 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Un valor adecuado para un grupo "Q" cuando es heteroaril-alquilo (C1-6) es, por ejemplo, heteroarilmetilo, 2-heteroariletilo y 3-heteroarilpropilo. La invención comprende valores adecuados correspondientes para grupos "Q" cuando está presente, por ejemplo, en vez de un grupo heteroaril-alquilo (C1-6), un grupo aril-alquilo (C1-6), cicloalquil (C3-7)-alquilo (C1-6), cicloalquenil (C3-7)-alquilo (C1-6) o heterociclil-alquilo (C1-6).

En la Fórmula I estructural existe una toma de hidrógeno en la posición 2 del anillo de quinolina. De ese modo, se entiende que los sustituyentes R^1 pueden estar localizados sólo en las posiciones 5, 6, 7 u 8 en el anillo de quinolina, *es decir*, que la posición 2 permanece sin sustituir. Se entiende además que el grupo R^3, que puede estar presente en el grupo 2,3-metilendioxifenilo dentro de la Fórmula I estructural, puede estar localizado sobre el anillo fenílico o sobre el grupo metilénico dentro del grupo 2,3-metilendioxi. Prefereiblemente, cualquier grupo R^3 que está presente en el grupo 2,3-metilendioxifenílico en el Fórmula I estructural está localizado en su anillo fenílico.

Valores adecuados para cualquiera de los grupos "R" (R^1 a R^{13}), o para diversos grupos dentro de un sustituyente R^1 o R^3, incluyen:

para halógeno	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para alquilo (C1-6):	metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo;
para alquenilo (C2-8):	vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;
para alquinilo (C2-8):	etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo;
para alcoxi (C1-6):	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
para alquenil (C2-6)-oxi:	viniloxi y aliloxi;
para alquinil (C2-6)-oxi:	etiniloxi y 2-propiniloxi;
para alquil (C1-6)tio:	metiltio, etiltio y propiltio;
para alquil (C1-6)-sulfinilo:	metilsulfinilo y etilsulfinilo;
para alquil (C1-6)sulfonilo:	metilsulfonilo y etilsulfonilo;
para alquil (C1-6)-amino:	metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino;
para di-[alquil (C1-6)]amino:	dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino y diisopropilamino;

para alcoxi (C1-6)-carbonilo:	metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo;
para N-alquil (C1-6)-carbamoilo:	N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo y N-propilcarbamoilo;
para N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo:	N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y N,N-dietilcarbamoilo;
para alcanoilo (C2-6):	acetilo y propionilo;
para alcanoil (C2-6)-oxi:	acetoxi y propioniloxi;
para alcanoil (C2-6)-amino:	acetamido y propionamido;
para N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino:	N-metilacetamido y N-metilpropionamido;
para N-alquil (C1-6)-sulfamoilo:	N-metilsulfamoilo y N-etilsulfamoilo;
para N,N-di-[alquil (C1-6)]sulfamoilo:	N,N-dimetilsulfamoilo;
para alcano (C1-6)-sulfonilamino:	metanosulfonilamino y etanosulfonilamino;
para N-alquil (C1-6)-alcano (C1-6)-sulfonilamino:	N-metilmetanosulfonilamino y N-metiletanosulfonilamino;
para alquenoil (C3-6)-amino:	acrilamido, metacrilamido y crotonamido;
para N-alquil (C1-6)-alquenoil (C3-6)-amino:	N-metilacrilamido y N-metilcrotonamido;
para alquinoil (C3-6) amino:	propiolamido;
para N-alquil (C1-6)-alquinoil (C3-6)-amino:	N-metilpropiolamido;
para amino-alquilo (C1-6):	aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo y 3-aminopropilo;
para alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6):	metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;
para di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6):	dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo;

para halógeno-alquilo (C1-6):	clorometilo, 2-cloroetilo, 1-cloroetilo y 3-cloropropilo;
para hidroxi-alquilo (C1-6):	hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
para alcoxi (C1-6)-alquilo (C1-6):	metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;
para ciano-alquilo (C1-6):	cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
para alcanoil (C2-6)-amino-alquilo (C1-6):	acetamidometilo, propionamidometilo y 2-acetamidoetilo;
para alcoxi (C1-6)-carbonilamino-alquilo (C1-6):	metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo, terc-butoxicarbonilaminometilo y 2-metoxicarbonilaminoetilo.

Un valor adecuado para $(R^1)_m$ cuando es un grupo alquilendioxi (C1-3) es, por ejemplo, metilendioxi o etilendioxi, y los átomos de oxígeno del mismo ocupan posiciones anulares adyacentes.

Cuando, como se define aquí anteriormente, un grupo R^1 forma un grupo de la fórmula Q^1-X^1- y, por ejemplo, X^1 es un grupo enlazante $OC(R^4)_2$, es el átomo de carbono, y no el átomo de oxígeno, del grupo enlazante $OC(R^4)_2$ el que está unido al anillo de quinolina, y el átomo de oxígeno está unido al grupo Q^1. De forma similar, cuando, por ejemplo un grupo CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene un grupo de la fórmula -X^3-Q^3, y, por ejemplo, X^3 es un grupo enlazante $C(R^7)_2O$, es el átomo de carbono, y no el átomo de oxígeno, del grupo enlazante $C(R^7)_2O$ el que está unido al grupo CH_3, y el átomo de oxígeno está enlazado al grupo Q^3. Se aplica una convención similar a la unión de los grupos de las fórmulas Q^2-X^2- y X^7-Q^5.

Como se ha definido aquí anteriormente, los átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena alquilénica (C2-6), dentro de un sustituyente R^1, pueden estar separados opcionalmente mediante la inserción en la cadena de un grupo tal como O, $CON(R^5)$ o C=C. Por ejemplo, la inserción de un grupo C≡C en la cadena etilénica dentro de un grupo 2-morfolinoetoxi da lugar a un grupo 4-morfolinobut-2-iniloxi, y, por ejemplo, la inserción de un grupo CONH en la cadena etilénica dentro de un grupo 3-metoxipropoxi da lugar a, por ejemplo, un grupo 2-(2-metoxiacetamido)etoxi.

Cuando, como se define aquí anteriormente, cualquier grupo CH_2=CH- o HC≡C-, dentro de un sustituyente R^1, tiene opcionalmente en la posición CH_2= o HC≡ terminal un sustituyente tal como un grupo de la fórmula Q^2-X^2- en la que X^2 es, por ejemplo, NHCO y Q^2 es un grupo heterociclil-alquilo (C1-6), los sustituyentes R^1 adecuados así formados incluyen, por ejemplo, grupos N-[heterociclil-alquil (C1-6)]carbamoilvinílicos tales como N-(2-pirrolidin-1-iletil)carbamoilvinilo o grupos N-[heterociclil-alquil (C1-6)]carbamoiletinílicos, tales como N-(2-pirrolidin-1-iletil) carbamoiletinilo.

Cuando, como se define aquí anteriormente, cualquier grupo CH_2 o CH_3, dentro de un sustituyente R^1, opcionalmente tiene en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o alquilo (C1-6), hay adecuadamente 1 ó 2 sustituyentes halógeno o alquilo (C1-6) presentes en cada uno de dicho grupo CH_2, y hay adecuadamente 1, 2 ó 3 de tales sustituyentes presentes en cada uno de dicho grupo CH_3.

Cuando, como se define aquí anteriormente, cualquier grupo CH_2 o CH_3, dentro de un sustituyente R^1, tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente como se define aquí anteriormente, los sustituyentes R^1 adecuados así formados incluyen, por ejemplo, grupos heterociclil-alcoxi (C1-6) hidroxisustituidos tales como 2-hidroxi-3-piperidinopropoxi y 2-hidroxi-3-morfolinopropoxi, grupos amino-alcoxi (C2-6) hidroxisustituidos tales como 3-amino-2-hidroxipropoxi, grupos alquilamino (C1-6)-alcoxi (C2-6) hidroxisustituidos tales como 2-hidroxi-3-metilaminopropoxi, grupos di-[alquil (C1-6)]amino-alcoxi (C2-6) hidroxisustituidos tales como 3-dimetilamino-2-hidroxipropoxi, grupos heterociclil-alquilamino (C1-6) hidroxisustituidos tales como 2-hidroxi-3-piperidinopropilamino y 2-hidroxi-3-morfolinopropilamino, grupos amino-alquilamino (C2-6) hidroxisustituidos tales como 3-amino-2-hidroxipropilamino, grupos alquilamino (C1-6)-alquilamino (C2-6) hidroxisustituidos tales como 2-hidroxi-3-metilaminopropilamino, grupos di-[alquil (C1-6)]amino-alquilamino (C2-6) hidroxisustituidos tales como 3-dimetilamino-2-hidroxipropilamino, grupos alcoxi (C1-6) hidroxisustituidos tales como 2-hidroxietoxi, grupos alcoxi (C1-6) sustituidos con alcoxi (C1-6) tales como 2-metoxietoxi y 3-etoxipropoxi, grupos alcoxi (C1-6) sustituidos con alquilsulfonilo (C1-6) tales como 2-metilsulfoniletoxi, y grupos alquilamino (C1-6)-alquilo (C1-6) sustituidos con heterociclilo tales como 2-morfolinoetilaminometilo, 2-piperazin-1-iletilaminometilo y 3-morfolinopropilaminometilo.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácidos con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la Fórmula I que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los nuevos compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de quinolina de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que, excepto que se establezca de otro modo, cada uno de Z, m, R^1, n y R^3 tienen cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente o en los párrafos (a) a (s) en lo sucesivo:

(a) Z es O, S, SO, SO_2, CH_2 o NH;

(b) Z es O;

(c) Z es NH;

(d) m es 1 ó 2, y cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, alquenoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alquenoil (C3-6)-amino, alquinoil (C3-6)-amino y N-alquil (C1-6)-alquinoil (C3-6)-amino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^1 - X^1 -$$

en la que X^1 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$ y $OC(R^4)_2$, en los que R^4 es hidrógeno o alquilo (C1-6) y Q^1 es arilo, aril-alquilo (C1-6), cicloalquil-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, CH=CH y C≡C, en los que R^5 es hidrógeno o alquilo (C1-6) o, cuando el grupo insertado es $N(R^5)$, R^5 puede igualmente ser alcanoilo (C2-6),

y en la que cualquier grupo CH_2=CH- o HC≡C-, dentro de un sustituyente R^1, tiene opcionalmente en la posición CH_2= o HC≡ terminal un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^2 - X^2 -$$

en la que X^2 es un enlace directo, o es CO o $N(R^6)CO$, en el que R^6 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^2 es heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3, dentro de un sustituyente R^1, tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos halógeno o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcanoil (C2-6)-oxi, alcanoil (C2-6)-amino y N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^3 - Q^3$$

en la que X^3 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R^6)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$ y $C(R^7)_2O$, en los que R^7 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^3 es heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6), y en la que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionado de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), N-alquil (C1-6)-carbamoilo y N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, o tiene opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:

$$-X^4 - R^8$$

en la que X^4 es un enlace directo, o se selecciona de O y $N(R^9)$, en el que R^9 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y R^8 es hidroxi-alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6)-alquilo (C1-6), ciano-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), alcanoil (C2-6)-amino-alquilo (C1-6), o alcoxi (C1-6)-carbonilamino-alquilo (C1-6), y a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^5 - Q^4$$

en la que X^5 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R^{10})$ y CO, en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^4 es heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6), que puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6),

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(e) m es 1 ó 2, y cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, acetamido, propionamido, acrilamido y propiolamido, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^1 - X^1 -$$

en la que X^1 es un enlace directo, o se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y OCH_2, y Q^1 es fenilo, bencilo, ciclopropilmetilo, 2-tienilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-imidazol-1-iletilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 2-(1,2,3-triazolil)etilo, 3-(1,2,3-triazolil)propilo, 2-(1,2,4-triazolil) etilo, 3-(1,2,4-triazolil)propilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, 2-(2-, 3- o 4-piridil)etilo, 3-(2-, 3- o 4-piridil)propilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3- o 4-tetrahidropiranilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-, 3-o 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo, 3- o 4-piperidinilmetilo, 1-, 3- o 4-homopiperidinilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilo, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, 2-piperidin-3-iletilo, 3-piperidin-3-ilpropilo, 2-piperidin-4-iletilo, 3-piperidin-4-ilpropilo, 2-homopiperidin-1-iletilo, 3-homopiperidin-1-ilpropilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, 4-piperazin-1-ilbutilo, 2-homopiperazin-1-iletilo o 3-homo-piperazin-1-ilpropilo,

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CONH, NHCO, CH=CH y C≡C,

y en la que cualquier grupo CH_2=CH- o HC≡C- dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente, en la posición CH_2= o HC≡ terminal, un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo o 4-dimetilaminobutilo, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^2 - X^2 -$$

en la que X^2 es un enlace directo, o es CO, NHCO o N(Me)CO, y Q^2 es piridilo, piridilmetilo, 2-piridiletilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo o 4-piperazin-1-ilbutilo,

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente, en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3, uno o más grupos fluoro o cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, acetoxi, acetamido y N-metilacetamido o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^3 - Q^3$$

en la que X^3 es un enlace directo, o se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y CH_2O, y Q^3 es piridilo, piridilmetilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-il-metilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo,

y en la que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, metoxi, N-metilcarbamoilo y N,N-dimetilcarbamoilo,

o tiene opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:

$$-X^4 - R^8$$

en la que X^4 es un enlace directo, o se selecciona de O y NH, y R^8 es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, acetamidometilo, metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo o terc-butoxicarbonilaminometilo, y a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^5 - Q^4$$

en la que X^5 es un enlace directo, o se selecciona de O, NH y CO, y Q^4 es pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(f) m es 1, y el grupo R^1 está localizado en la posición 6 ó 7, o m es 2 y cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, está localizado en las posiciones 5 y 7, o en las posiciones 6 y 7, y R^1 se selecciona de hidroxi, amino, metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benciloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, ciclopropilmetoxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 3-imidazol-1-ilpropoxi, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi, pirid-2-ilmetoxi, pirid-3-ilmetoxi, pirid-4-ilmetoxi, 2-pirid-2-iletoxi, 2-pirid-3-iletoxi, 2-pirid-4-iletoxi, 3-pirid-2-ilpropoxi, 3-pirid-3-ilpropoxi, 3-pirid-4-ilpropoxi, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperidino, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi, 3-homopiperazin-1-ilpropoxi, 2-pirrolidin-1-iletilamino, 3-pirrolidin-1-ilpropilamino, 4-pirrolidin-1-ilbutilamino, pirrolidin-3-ilamino, pirrolidin-2-ilmetilamino, 2-pirrolidin-2-iletilamino, 3-pirrolidin-2-ilpropilamino, 2-morfolinoetilamino, 3-morfolinopropilamino, 4-morfolinobutilamino, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilamino, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il) propilamino, 2-piperidinoetilamino, 3-piperidinopropilamino, 4-piperidinobutilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, piperidin-3-ilmetilamino, 2-piperidin-3-iletilamino, piperidin-4-ilmetilamino, 2-piperidin-4-iletilamino, 2-homopiperidin-1-iletilamino, 3-homopiperidin-1-ilpropilamino, 2-piperazin-1-iletilamino, 3-piperazin-1-ilpropilamino, 4-piperazin-1-ilbutilamino, 2-homopiperazin-1-iletilamino o 3-homopiperazin-1-ilpropilamino,

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1 sustituyente, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C=C,

y cuando R^1 es un grupo vinilo o etinilo, el sustituyente R^1 tiene opcionalmente, en la posición CH_2= o HC≡ terminal, un sustituyente seleccionado de N-(2-dimetilaminoetil)carbamoilo, N-(3-dimetilaminopropil)carbamoilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo y 4-dimetilaminobutilo, o a partir de un grupo de la fórmula:

$Q^2 - X^2 -$

en la que X^2 es un enlace directo, o es NHCO o N(Me)CO, Q^2 es imidazolilmetilo, 2-imidazoliletilo, 3-imidazolilpropilo, piridilmetilo, 2-piridiletilo, 3-piridilpropilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo o 4-piperazin-1-ilbutilo,

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos fluoro o cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, acetoxi, acetamido y N-metilacetamido,

y en la que cualquier grupo fenilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo o heterociclilo, dentro de un sustituyente en R^1, tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo y metoxi, y un grupo pirrolidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo, dentro de un sustituyente R^1, está opcionalmente N-sustituido con 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, los cuales últimos 8 sustituyentes tienen opcionalmente cada uno 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(g) m es 1, y el grupo R^1 está localizado en la posición 6 ó 7, y se selecciona de hidroxi, amino, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, benciloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-il-metoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H -1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino y acetoxi,

y en la que cualquier grupo fenilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(h) n es 0;

(i) n es 1 ó 2, y los grupos R^3, que pueden ser iguales o diferentes, están localizados en la posición 5 y/o 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se seleccionan de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxi, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8) y alcoxi (C1-6);

(j) n es 1 ó 2, y los grupos R^3, que pueden ser iguales o diferentes, están localizados en la posición 5 y/o 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se seleccionan de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, metoxi y etoxi;

(k) n es 1, y el grupo R^3 está localizado en la posición 5 ó 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, especialmente en la posición 6, y se selecciona de cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

(l) m es 1 ó 2, y cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquenil (C2-6)-oxi, alquinil (C2-6)-oxi, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, alquenoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alquenoil (C3-6)-amino, alquinoil (C3-6)-amino y N-alquil (C1-6)-alquinoil (C3-6)-amino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^1 - X^1 -$$

en la que X^1 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$ y $OC(R^4)_2$, en los que R^4 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^1 es arilo, aril-alquilo (C1-6), cicloalquil-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, CH=CH y C=C, en los que R^5 es hidrógeno o alquilo (C1-6) o, cuando el grupo insertado es $N(R^5)$, R^5 también puede ser alcanoilo (C2-6),

y en la que cualquier grupo CH_2=CH- o HC≡C- dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en la posición CH_2= o HC≡ terminal un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^2 - X^2 -$$

en la que X^2 es un enlace directo, o es CO o $N(R^6)CO$, en el que R^6 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^2 es heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos halógeno, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcanoil (C2-6)-oxi, alcanoil (C2-6)-amino y N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^3 - Q^3$$

en la que X^3 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R^6)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$ y $C(R^7)_2O$, en los que R^7 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^3 es heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-sulfonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo y alcanoilo (C2-6), o tiene opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:

$$-X^4 - R^8$$

en la que X^4 es un enlace directo, o se selecciona de O y $N(R^9)$, en el que R^9 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y R^8 es hidroxi-alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6)-alquilo (C1-6), ciano-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), alcanoil (C2-6)-amino-alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6)-carbonilamino-alquilo (C1-6), y a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^5 - Q^4$$

en la que X^5 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R_{10})$ y CO, en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^4 es heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6), que puede tener 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6),

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(m) m es 1 ó 2, y cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, alilo, but-3-enilo, pent-4-enilo, hex-5-enilo, etinilo, 2-propinilo, but-3-inilo, pent-4-inilo, hex-5-inilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, aliloxi, but-3-eniloxi, pent-4-eniloxi, hex-5-eniloxi, etiniloxi, 2-propiniloxi, but-3-iniloxi, pent-4-iniloxi, hex-5-iniloxi, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, acetamido, propionamido, acrilamido y propiolamido, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^1 - X^1 -$$

en la que X^1 es un enlace directo, o se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y OCH_2, y Q^1 es fenilo, bencilo, ciclopropilmetilo, 2-tienilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-imidazol-1-iletilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 2-(1,2,3-triazolil)etilo, 3-(1,2,3-triazolil)propilo, 2-(1,2,4-triazolil)etilo, 3-(1,2,4-triazolil)propilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, 2-(2-, 3- o 4-piridil)etilo, 3-(2-, 3- o 4-piridil) propilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3- o 4-tetrahidropiranilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-, 3- o 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo, 3- o 4-piperidinilmetilo, 1-, 3- o 4-homopiperidinilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilo, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, 2-piperidin-3-iletilo, 3-piperidin-3-ilpropilo, 2-piperidin-4-iletilo, 3-piperidin-4-ilpropilo, 2-homopiperidin-1-iletilo, 3-homopiperidin-1-ilpropilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, 4-piperazin-1-ilbutilo, 2-homopiperazin-1-iletil o 3-homopiperazin-1-ilpropilo,

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro del grupo Q^1-Z-, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, N (Me), CONH, NHCO, CH=CH y C≡C,

y en la que cualquier grupo CH_2=CH- o HC≡C- dentro de un sustituyente R^1 en la posición CH_2= o HC≡ terminal tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo o 4-dimetilaminobutilo, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^2 - X^2 -$$

en la que X^2 es un enlace directo, o es CO, NHCO o N(Me)CO, y Q^2 es piridilo, piridilmetilo, 2-piridiletilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo o 4-piperazin-1-ilbutilo,

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 no o más grupos fluoro o cloro o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, acetoxi, acetamido y N-metilacetamido, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^3 - Q^3$$

en la que X^3 es un enlace directo, o se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y CH_2O, y Q^3 es piridilo, piridilmetilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-il-metilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo,

y en la que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, alilo, 2-propinilo, metoxi, metilsulfonilo, N-metilcarbamoilo,

N,N-dimetilcarbamoilo y acetilo, o tiene opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:

$$-X^4 - R^8$$

en la que X^4 es un enlace directo, o se selecciona de O y NH, y R^8 es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, acetamidometilo, metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometil o terc-butoxicarbonilaminometilo, y a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^5 - Q^4$$

en la que X^5 es un enlace directo, o se selecciona de O, NH y CO, y Q^4 es pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes;

(n) m es 1, y el grupo R^1 está localizado en la posición 5, 6 ó 7, o m es 2 y cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, está localizado en las posiciones 5 y 7 o en las posiciones 6 y 7, y R^1 se selecciona de hidroxi, amino, metilo, etilo, propilo, butilo, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, but-3-eniloxi, pent-4-eniloxi, hex-5-eniloxi, but-3-iniloxi, pent-4-iniloxi, hex-5-iniloxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benciloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, ciclopropilmetoxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 3-imidazol-1-ilpropoxi, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi, pirid-2-ilmetoxi, pirid-3-ilmetoxi, pirid-4-ilmetoxi, 2-pirid-2-iletoxi, 2-pirid-3-iletoxi, 2-pirid-4-iletoxi, 3-pirid-2-ilpropoxi, 3-pirid-3-ilpropoxi, 3-pirid-4-ilpropoxi, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperidino, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi, 3-homopiperazin-1-ilpropoxi, 2-pirrolidin-1-iletilamino, 3-pirrolidin-1-ilpropilamino, 4-pirrolidin-1-ilbutilamino, pirrolidin-3-ilamino, pirrolidin-2-ilmetilamino, 2-pirrolidin-2-iletilamino, 3-pirrolidin-2-ilpropilamino, 2-morfolinoetilamino, 3-morfolinopropilamino, 4-morfolinobutilamino, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilamino, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilamino, 2-piperidinoetilamino, 3-piperidinopropilamino, 4-piperidinobutilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, piperidin-3-ilmetilamino, 2-piperidin-3-iletilamino, piperidin-4-ilmetilamino, 2-piperidin-4-iletilamino, 2-homopiperidin-1-iletilamino, 3-homopiperidin-1-ilpropilamino, 2-piperazin-1-iletilamino, 3-piperazin-1-ilpropilamino, 4-piperazin-1-ilbutilamino, 2-homopiperazin-1-iletilamino o 3-homopiperazin-1-ilpropilamino,

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1 sustituyente, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, N(Me), CH=CH y C≡C,

y cuando R^1 es un grupo vinilo o etinilo, el sustituyente R^1 tiene opcionalmente en la posición CH_2= o HC≡ terminal un sustituyente seleccionado de N-(2-dimetilaminoetil)carbamoilo, N-(3-dimetilaminopropil)carbamoilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo y 4-dimetilaminobutilo, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^2 - X^2-$$

en la que X^2 es un enlace directo, o es NHCO o N(Me)CO, y Q^2 es imidazolilmetilo, 2-imidazoliletilo, 3-imidazolilpropilo, piridilmetilo, 2-piridiletilo, 3-piridilpropilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, pipe-

ridin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo o 4-piperazin-1-ilbutilo,

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos fluoro o cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, acetoxi, acetamido y N-metilacetamido,

y en la que cualquier grupo fenilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo y metoxi, y un grupo pirrolidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo dentro de un sustituyente R^1 está opcionalmente N-sustituido con alilo, 2-propinilo, metilsulfonilo, acetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, los cuales últimos 8 sustituyentes tienen opcionalmente cada uno 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(o) m es 1 ó 2, y cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoil (C2-6)-amino y N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^1 - X^1 -$$

en la que X^1 se selecciona de O, $N(R^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$ y $OC(R^4)_2$, en los que R^4 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^1 es arilo, aril-alquilo (C1-6), cicloalquil-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6), o X^1 es un enlace directo y Q^1 es aril-alquilo (C1-6), cicloalquil-alquilo (C1-6), heteroaril-alquilo (C1-6) o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, CH=CH y C≡C, en los que R^5 es hidrógeno o alquilo (C1-6) o, cuando el grupo insertado es $N(R^5)$, R^5 puede ser también alcanoilo (C2-6),

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos halógeno o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcanoil (C2-6)-oxi, alcanoil (C2-6)-amino y N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^3 - Q^3$$

en la que X^3 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R^6)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$ y $C(R^7)_2O$, en los que R^7 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^3 es heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-sulfonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo y alcanoilo (C2-6), o tiene opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:

$$-X^4 - R^8$$

en la que X^4 es un enlace directo, o se selecciona de O y $N(R^9)$, en el que R^9 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y R^8 es hidroxi-alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6)-alquilo (C1-6), ciano-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), alcanoil (C2-6)-amino-alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6)-carbonilamino-alquilo (C1-6), y a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^5 - Q^4$$

en la que X^5 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R^{10})$ y CO, en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^4 es heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6), que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6),

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(p) m es 1 ó 2, y cada grupo R^1, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, acetamido, propionamido, acrilamido y propiolamido, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^1 - X^1 -$$

en la que X^1 se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y OCH_2 y Q^1 es fenilo, bencilo, ciclopropilmetilo, 2-tienilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-imidazol-1-iletilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 2-(1,2,3-triazolil)etilo, 3-(1,2,3-triazolil)propilo, 2-(1,2,4-triazolil)etilo, 3-(1,2,4-triazolil)propilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, 2-(2-, 3- o 4-piridil)etilo, 3-(2-, 3- o 4-piridil)propilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3- o 4-tetrahidropiranilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-, 3- o 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo, 3- o 4-piperidinilmetilo, 1-, 3- o 4-homopiperidinilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilo, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, 2-piperidin-3-iletilo, 3-piperidin-3-ilpropilo, 2-piperidin-4-iletilo, 3-piperidin-4-ilpropilo, 2-homopiperidin-1-iletilo, 3-homopiperidin-1-ilpropilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, 4-piperazin-1-ilbutilo, 2-homopiperazin-1-iletilo o 3-homopiperazin-1-il-propilo, o en la que X^1 es un enlace directo, y Q^1 es bencilo, ciclopropilmetilo, 2-imidazol-1-iletilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 2-(1,2,3-triazolil)etilo, 3-(1,2,3-triazolil)propilo, 2-(1,2,4-triazolil)etilo, 3-(1,2,4-triazolil)propilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, 2-(2-, 3- o 4-piridil)etilo, 3-(2-, 3- o 4-piridil)propilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilmetilo, morfolinometilo, piperidinometilo, 3- o 4-piperidinilmetilo, 1-, 3- o 4-homopiperidinilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilo, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, 2-piperidin-3-iletilo, 3-piperidin-3-ilpropilo, 2-piperidin-4-iletilo, 3-piperidin-4-ilpropilo, 2-homopiperidin-1-iletilo, 3-homopiperidin-1-ilpropilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, 4-piperazin-1-ilbutilo, 2-homopiperazin-1-iletilo o 3-homopiperazin-1-ilpropilo,

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro del grupo R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, N (Me), CONH, NHCO, CH=CH y C≡C,

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos fluoro o cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, acetoxi, acetamido y N-metilacetamido, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^3 - Q^3$$

en la que X^3 es un enlace directo, o se selecciona de O, NH, CONH, NHCO y CH_2O, y Q^3 es piridilo, piridilmetilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-il-metilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo,

y en la que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, alilo, 2-propinilo, metoxi, metilsulfonilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo y acetilo, o tiene opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:

$$-X^4 - R^8$$

en la que X^4 es un enlace directo, o se selecciona de O y NH, y R^8 es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, acetamidometilo, metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo o terc-butoxicarbonilaminometilo, y a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^5 - Q^4$$

en la que X^5 es un enlace directo, o se selecciona de O, NH y CO, y Q^4 es pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(q) m es 1, y el grupo R^1 está localizado en la posición 5, 6 ó 7, o m es 2 y cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, está localizado en las posiciones 5 y 7 o en las posiciones 6 y 7, y R^1 se selecciona de hidroxi, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benciloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, ciclopropilmetoxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 3-imidazol-1-ilpropoxi, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi, 3-(1,2,3-triazol-1-il)propoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi, pirid-2-ilmetoxi, pirid-3-ilmetoxi, pirid-4-ilmetoxi, 2-pirid-2-iletoxi, 2-pirid-3-iletoxi, 2-pirid-4-iletoxi, 3-pirid-2-ilpropoxi, 3-pirid-3-ilpropoxi, 3-pirid-4-ilpropoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi, 3-homopiperazin-1-ilpropoxi, 2-pirrolidin-1-iletilamino, 3-pirrolidin-1-ilpropilamino, 4-pirrolidin-1-ilbutilamino, pirrolidin-3-ilamino, pirrolidin-2-ilmetilamino, 2-pirrolidin-2-iletilamino, 3-pirrolidin-2-ilpropilamino, 2-morfolinoetilamino, 3-morfolinopropilamino, 4-morfolinobutilamino, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etilamino, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propilamino, 2-piperidinoetilamino, 3-piperidinopropilamino, 4-piperidinobutilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, piperidin-3-ilmetilamino, 2-piperidin-3-iletilamino, piperidin-4-ilmetilamino, 2-piperidin-4-iletilamino, 2-homopiperidin-1-iletilamino, 3-homopiperidin-1-ilpropilamino, 2-piperazin-1-iletilamino, 3-piperazin-1-ilpropilamino, 4-piperazin-1-ilbutilamino, 2-homopiperazin-1-iletilamino o 3-homopiperazin-1-ilpropilamino,

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1 sustituyente, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, N(Me), CH=CH y C=C,

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos fluoro o cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, acetoxi, acetamido y N-metilacetamido,

y en la que cualquier grupo fenilo, imidazolilo, triazolilo, piridil o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo y metoxi, y un grupo pirrolidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo dentro de un sustituyente R^1 está opcionalmente N-sustituido con alilo, 2-propinilo, metilsulfonilo, acetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, los cuales últimos 8 sustituyentes tienen opcionalmente cada uno 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(r) n es 1 ó 2, y los grupos R^3, que pueden ser iguales o diferentes, están localizados en las posiciones 4, 5 y/o 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se seleccionan de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxi, alquilo

(C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-tio, alquil (C1-6)-sulfinilo y alquil (C1-6)-sulfonilo, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^6 - R^{11}$$

en la que X^6 es un enlace directo, y R^{11} es hidroxi-alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6)-alquilo (C1-6), ciano-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6) o 3 di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^7 - Q^5$$

en la que X^7 es un enlace directo, y Q^5 es arilo, aril-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6) que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8) y alcoxi (C1-6); y

(s) n es 1 ó 2, y los grupos R^3, que pueden ser iguales o diferentes, están localizados en las posiciones 4, 5 y/o 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se seleccionan de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, alilo, etinilo, 1-propinilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, fenilo, bencilo, 5-isoxazolilo y morfolinometilo.

Otros compuestos nuevos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de quinolina de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que, excepto que se establezca de otro modo, cada uno de Z, m, R^1, n y R^3 tiene cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente, con la condición de que:

(A) los sustituyentes R^1 sólo pueden estar localizados en las posiciones 5, 6 y/o 7 sobre el anillo de quinolina, *es decir*, las posiciones 2 y 8 permanecen sin sustituir; o

(B) los sustituyentes R^1 sólo pueden estar localizados en las posiciones 6 y/o 7 sobre el anillo de quinolina, *es decir*, las posiciones 2, 5 y 8 permanecen sin sustituir.

Un compuesto particular de la invención es un derivado de quinolina de la Fórmula I, en la que:

Z es O o NH;

m es 1, y el grupo R^1 está localizado en las posiciones 5, 6 ó 7, o m es 2 y cada grupo R^1, que pueden ser iguales o diferentes, están localizados en las posiciones 5 y 7, o en las posiciones 6 y 7, y R^1 se selecciona de hidroxi, amino, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pent-4-iniloxi, hex-5-iniloxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, N(Me), CH=CH y C≡C,

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino y acetoxi;

y en la que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, metoxi, N-metilcarbamoilo y N,N-dimetilcarbamoilo y un grupo pirrolidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo dentro de un sustituyente R^1 está opcionalmente N-sustituido con alilo, metilsulfonilo, acetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperazin-1-iletil o 3-piperazin-1-ilpropilo, los cuales últimos

8 sustituyentes tienen opcionalmente cada uno 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metil y metoxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo; y

n es 0 ó 1, y el grupo R^3, si está presente, está localizado en las posiciones 5 ó 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, alilo, etinilo, metoxi y etoxi;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, en la que:

Z es O o NH;

m es 2, y el primer grupo R^1 está localizado en la posición 6, y se selecciona de hidroxi, metoxi, etoxi y propoxi, y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7, y se selecciona de 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 4-metoxibutoxi, 2-(2-hidroxietoxi)etoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-dimetilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 4-dimetilaminobutoxi, 2-dietilaminoetoxi, 3-dietilaminopropoxi, 4-dietilaminobutoxi, 2-diisopropilaminoetoxi, 3-diisopropilaminopropoxi, 4-dilsopropilaminobutoxi, 2-(N-isopropil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-isopropil-N-metilamino)propoxi, 4-(N-isopropil-N-metilamino)butoxi, 2-(N-alilamino)etoxi, 3-(N-alilamino)propoxi, 2-(N-alil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-alil-N-metilamino)propoxi, 2-(N-prop-2-inilamino)etoxi, 3-(N-prop-2-inilamino)propoxi, 2-(N-metil-N-prop-2-inilamino)etoxi, 3-(N-metil-N-prop-2-inilamino)propoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-3-il)etoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-3-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-4-il)propoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-alilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-alilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-acetilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-cianometilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-cianometilpiperazin-1-il)butoxi, 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi, 2-cloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2-metilsulfoniletoxi y 3-metilsulfonilpropoxi,

y en la que cualquier grupo CH_2 dentro del segundo grupo R^1 que está unido a dos átomos de carbono tiene opcionalmente un grupo hidroxi o un grupo acetoxi en dicho grupo CH_2,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro del segundo grupo R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, hidroxi, metilo y oxo; y

n es 0 o n es 1, el grupo R^3, si está presente, está localizado en la posición 5 ó 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, etinilo, metoxi y etoxi;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, en la que:

Z es O o NH;

m es 2, y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi, y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7, y se selecciona de 2-dimetilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 4-dimetilaminobutoxi, 2-dietilaminoetoxi, 3-dietilaminopropoxi, 4-dietilaminobutoxi, 2-diisopropilaminoetoxi, 3-diisopropilaminopropoxi, 4-diisopropilaminobutoxi, 2-(N-isopropil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-isopropil-N-metilamino)propoxi, 4-(N-isopropil-N-metilamino)butoxi, 2-(N-isobutil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-isobutil-N-metilamino)propoxi, 4-(N-isobutil-N-metilamino)butoxi, 2-(N-alil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-alil-N-metilamino)propoxi, 2-(N-prop-2-inilamino)etoxi, 3-(N-prop-2-inilamino)propoxi, 2-(N-metil-N-prop-2-inilamino)etoxi, 3-(N-metil-N-prop-2-inilamino)propoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-

4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, N-cianometilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, N-cianometilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-3-il)etoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-3-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-4-il)propoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 4-homopiperidin-1-ilbutoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-alilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-alilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-acetilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-cianometilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-cianometilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(2-piperazin-1-iletoxi)etoxi, 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi, 2-cloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-tetrahidropiran-4-iletoxi, 3-tetrahidropiran-4-ilpropoxi, 2-pirrol-1-iletoxi, 3-pirrol-1-ilpropoxi, 2-(2-piridiloxi)etoxi, 3-(2-piridiloxi)propoxi, 2-(3-piridiloxi)etoxi, 3-(3-piridiloxi)propoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 3-(4-piridiloxi)propoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi y 4-piridilmetoxi,

y en la que cualquier grupo CH_2 dentro del segundo grupo R^1 que está unido a dos átomos de carbono tiene opcionalmente un grupo hidroxi en dicho grupo CH_2,

y en la que cualquier grupo heteroarilo dentro del segundo grupo R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de cloro, ciano, hidroxi y metilo, y cada grupo heterociclilo dentro del segundo grupo R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, hidroxi, metilo y oxo; y

n es 0 o n es 1, y el grupo R^3, si está presente, está localizado en la posición 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de fluoro, cloro y bromo;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, en la que:

Z es NH;

m es 2, y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi, y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7, y se selecciona de 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-3-il)etoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-3-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-4-il)propoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-cianometilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi, 3-cloropropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 3-piridilmetoxi y 2-cianopirid-4-ilmetoxi; y

n es 0 o n es 1, y el grupo R^3, si está presente, está localizado en la posición 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de cloro y bromo;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, en el que:

Z es NH o O;

m es 2, y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi, y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7, y se selecciona de hidroxi, metoxi, 2-bromoetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, 2-hidroxi-3-metoxipropoxi, 2-(2-hidroxietoxi)etoxi, 2-prop-2-inilaminoetoxi, 2-(N-metil-N-prop-2-inilamino)etoxi, 3-(N-metil-N-prop-2-inilamino)propoxi, 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)propoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propoxi, 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propoxi, 3-(2,5-dimetil-3-pirrolin-1-il)propoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-hidroxi-3-morfolinopropoxi, 2-fluoro-3-morfolinopropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 3-(4-fluoropiperidin-1-il)propoxi, 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 2-fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)butoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-fluoro-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-alilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-acetilpiperazin-1-il)butoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-hidroxipropoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 3-cloropropoxi y 3-bromopropoxi; y

n es 0, 1 ó 2, y cada grupo R^3, si está presente, se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, etinilo, metiltio, metilsulfonilo, hidroximetilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-cianoetilo, dimetilaminometilo, fenilo, bencilo, 5-oxazolilo y morfolinometilo;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la fórmula I, en la que:

Z es O o NH;

m es 1, y el grupo R^1 está localizado en la posición 6 ó 7, o m es 2, y cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, está localizado en las posiciones 5 y 7, o en las posiciones 6 y 7, y R^1 se selecciona de hidroxi, amino, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino y acetoxi;

y en la que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, metoxi, N-metilcarbamoilo y N,N-dimetilcarbamoilo y un grupo pirrolidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo, dentro de un sustituyente R^1 está opcionalmente N-sustituido con 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, los cuales últimos 8 sustituyentes tienen opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo; y

n es 0 ó 1, y el grupo R^3, si está presente, está localizado en la posición 5 ó 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, alilo, etinilo, metoxi y etoxi;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, en la que:

Z es O o NH;

m es 2, y el primer grupo R^1 está localizado en la posición 6, y se selecciona de hidroxi, metoxi, etoxi y propoxi, y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7, y se selecciona de 2-dimetilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 4-dimetilaminobutoxi, 2-dietilaminoetoxi, 3-dietilaminopropoxi, 4-dietilaminobutoxi, 2-diisopropilaminoetoxi, 3-diisopropilaminopropoxi, 4-diisopropilaminobutoxi, 2-(N-isopropil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-isopropil-N-metilamino)propoxi, 4-(N-isopropil-N-metilamino)butoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-3-il)etoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-3-il)propoxi, 2-piperidin-4-ileto-

xi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-4-il)propoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-cianometilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-cianometilpiperazin-1-il)butoxi, 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi, 2-cloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2-metilsulfoniletoxi y 3-metilsulfonilpropoxi,

y en la que cualquier grupo CH_2 dentro del segundo grupo R^1 que está unido a dos átomos de carbono tiene opcionalmente un grupo hidroxi o un grupo acetoxi en dicho grupo CH_2,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro del segundo grupo R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo; y

n es 0 o n es 1, y el grupo R^3 está localizado en la posición 5 ó 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, etinilo, metoxi y etoxi;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, en la que:

Z es O o NH;

m es 2, y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi, y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7, y se selecciona de 2-dimetilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 4-dimetilaminobutoxi, 2-dietilaminoetoxi, 3-dietilaminopropoxi, 4-dietilaminobutoxi, 2-diisopropilaminoetoxi, 3-diisopropilaminopropoxi, 4-diisopropilaminobutoxi, 2-(N-isopropil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-isopropil-N-metilamino)propoxi, 4-(N-isopropil-N-metilamino)butoxi, 2-(N-isobutil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-isobutil-N-metilamino)propoxi, 4-(N-isobutil-N-metilamino)butoxi, 2-(N-alil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-alil-N-metilamino)propoxi, 4-(N-alil-N-metilamino)butoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, N-cianometilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, N-cianometilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-3-il)etoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-3-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-4-il)propoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 4-homopiperidin-1-ilbutoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-cianometilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-cianometilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(2-piperazin-1-iletoxi)etoxi, 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi, 2-cloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-tetrahidropiran-4-iletoxi, 3-tetrahidropiran-4-ilpropoxi, 2-pirrol-1-iletoxi, 3-pirrol-1-ilpropoxi, 2-(2-piridiloxi)etoxi, 3-(2-piridiloxi)propoxi, 2-(3-piridiloxi)etoxi, 3-(3-piridiloxi)propoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 3-(4-piridiloxi)propoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi y 4-piridilmetoxi,

y en la que cualquier grupo CH_2 dentro del segundo grupo R^1 que está unido a dos átomos de carbono tiene opcionalmente un grupo hidroxi en dicho grupo CH_2,

y en la que cualquier grupo heteroarilo dentro del segundo grupo R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de cloro, ciano, hidroxi y metilo,

y cualquier grupo heterociclilo dentro del segundo grupo R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxi, metilo y oxo; y

n es 0 o n es 1, y el grupo R^3 está localizado en la posición 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de cloro y bromo;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, en la que:

Z es NH;

m es 2, y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi, y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7, y se selecciona de 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-3-il)etoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-3-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 3-piperidin-4-ilpro-

poxi, 3-(N-metilpiperidin-4-il)propoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-cianometilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] etoxi, 3-cloropropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 3-piridilmetoxi y 2-cianopirid-4-ilmetoxi; y

n es 0 o n es 1, y el grupo R^3 está localizado en la posición 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de cloro y bromo;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, en la que:

Z es NH;

m es 2, y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7, y se selecciona de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi o 3-cloropropoxi,

n es 1, y el grupo R^3 es un grupo cloro o bromo localizado en la posición 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto adicional particular de la invención es, por ejemplo, un derivado quinazolínico de la Fórmula I seleccionado de:

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina y

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxiquinolina,

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto adicional particular de la invención es, por ejemplo, un derivado quinazolínico de la Fórmula I descrito en lo sucesivo en los Ejemplos 4(1) a 4(9), 4(11), 4(12), 4(14), 4(27), 10(1) a 10(3), 10(16), 14 y 15.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, en la que:

m es 2, y el primer grupo R^1 está localizado en la posición 5 y se selecciona de tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahidrotien-3-iloxi, 1,1-dioxotetrahidrotien-3-iloxi, tetrahidrotiopiran-4-iloxi, 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-iloxi, N-metilazetidin-3-iloxi, N-etilazetidin-3-iloxi, N-isopropilazetidin-3-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 3-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, N-alilpiperidin-4-iloxi, N-prop-2-inilpiperidin-4-iloxi, N-acetilpiperidin-4-iloxi, N-metilsulfonilpiperidin-4-iloxi, N-(2-metoxietil)piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi,

y el segundo R^1 está localizado en la posición 7 y se selecciona de hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-tetrahidropiran-4-iletoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi, 4-piridilmetoxi y 3-cianopirid-4-ilmetoxi;

y en la que cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo,

y en la que cualquier grupo CH_2 dentro de un sustituyente R^1 que está unido a dos átomos de carbono tiene opcionalmente un grupo hidroxi en dicho grupo CH_2;

y en la que cualquier grupo CH_2 dentro de un sustituyente R^1 que está unido a dos átomos de carbono tiene opcionalmente un grupo hidroxi en dicho grupo CH_2;

n es 0 o n es 1, y el grupo R^3, si está presente, está localizado en la posición 5 ó 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, etinilo, metoxi y etoxi;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, en la que:

m es 2, y el primer grupo R^1 está localizado en la posición 5 y se selecciona de tetrahidropiran-4-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-4-ilmetoxi y N-metilpiperidin-4-ilmetoxi,

y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi y 3-metilsulfonilpropoxi;

n es 0 o n es 1, y el grupo R^3, si está presente, está localizado en la posición 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo y se selecciona de cloro y bromo;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, en la que:

m es 2, y el primer grupo R^1 está localizado en la posición 5 y se selecciona de tetrahidropiran-4-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-4-ilmetoxi y N-metilpiperidin-4-ilmetoxi,

y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7 y se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il) propoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, piperidin-4-ilmetoxi y N-metilpiperidin-4-ilmetoxi;

n es 0 o n es 1, y el grupo R^3, si está presente, está localizado en la posición 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo y se selecciona de cloro y bromo;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado quinolínico de la Fórmula I, seleccionado de:

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinolina,

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinolina,

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinolina,

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinolina,

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinolina,

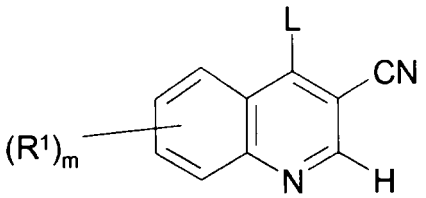
4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-7-(2-piperidinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinolina y

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-7-(N-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinolina;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos.

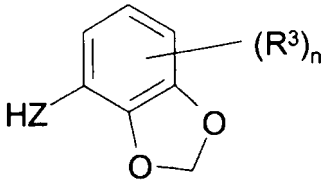
Un derivado de quinolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar mediante cualquier procedimiento conocido aplicable para la preparación de compuestos químicamente relacionados. Tales procedimientos, cuando se usan para preparar un derivado de quinolina de la Fórmula I, se proporcionan como una característica adicional de la invención, y se ilustran mediante las siguientes variantes representativas del procedimiento en las que, excepto que se establezca de otro modo, m, R^1, Z, n y R^3 tienen cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos estándares de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en conjunción con las siguientes variantes representativas del procedimiento y dentro de los Ejemplos que se acompañan. Como alternativa, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de la pericia normal del químico orgánico.

(a) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que Z es O, S o un grupo $N(R^2)$, hacer reaccionar una quinolina de la Fórmula II



II

en la que L es un grupo desplazable, y m y R^1 tienen cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, con un compuesto de la Fórmula III



III

en la que Z es O, S o $N(R^2)$, y n, R^3 y R^2 tienen cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, con lo que después cualquier grupo protector que esté presente se elimina por medios convencionales.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido adecuado, o en presencia de una base adecuada. Un ácido adecuado es, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de tipo amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina o diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, un amiduro de metal alcalino, por ejemplo hexametildisilazano sódico, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio.

Un grupo desplazable L adecuado es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcoxi, ariloxi o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, pentafluorofenoxi, metanosulfoniloxi o toluen-4-sulfoniloxi. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo, un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 0 a 250ºC, preferiblemente en el intervalo de 0 a 120ºC.

Típicamente, la quinolina de la Fórmula II se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula III en presencia de un disolvente aprótico, tal como N,N-dimetilformamida, convenientemente en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio o hexametildisilazano de sodio, y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 0 a 150ºC, preferiblemente a la temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 0 a 70ºC.

El derivado de quinolina de la Fórmula I se puede obtener a partir de este procedimiento en forma de la base libre o, como alternativa, se puede obtener en forma de una sal con el ácido de la fórmula H-L, en la que L tiene el significado definido aquí anteriormente. Cuando se desea obtener la base libre a partir de la sal, ésta se puede tratar con una base adecuada, por ejemplo, una base de tipo amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina o diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Los grupos protectores se pueden escoger en general de cualquiera de los grupos descritos en la bibliografía o conocidos por el químico experto como apropiados para la protección del grupo en cuestión, y se pueden introducir por métodos convencionales. Los grupos protectores se pueden eliminar mediante cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía o es conocido por el químico experto como apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose tales métodos para que efectúen la eliminación del grupo protector con la perturbación mínima de cualesquiera otros grupos en la molécula.

Más abajo se dan ejemplos específicos de grupos protectores en aras de la conveniencia, en los que "inferior", como en, por ejemplo, alquilo inferior, significa que el grupo al que se aplica tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Cuando más abajo se den ejemplos específicos de métodos para la eliminación de grupos protectores, éstos serán similarmente no exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no mencionados específicamente está, por supuesto, dentro del alcance de la invención.

Un grupo protector de carboxi puede ser el resto de un alcohol alifático o arilalifático formador de éster, o de un silanol formador de éster (conteniendo dicho alcohol o silanol preferiblemente 1-20 átomos de carbono). Ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo (C1-12) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo isopropilo, y terc-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos aciloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetil); grupos alcoxicarboniloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y 1-etoxicarboniloxietilo); grupos arilo inferior-alquilo inferior (por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, benzhidrilo y ftalidilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y terc-butildimetilsililo); grupos tri(alquilo inferior)silil-alquilo inferior (por ejemplo trimetilsililetilo); y grupos alquenilo (C2-6) (por ejemplo alilo). Los métodos particularmente apropiados para la eliminación de grupos protectores de carboxilo incluyen, por ejemplo, la separación mediante ruptura catalizada por ácidos, bases, metales o enzimáticamente.

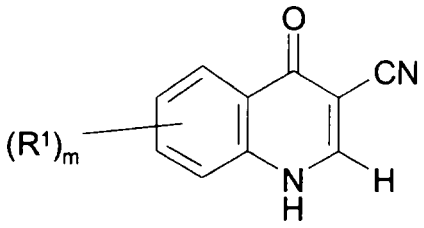
Ejemplos de grupos protectores de hidroxi incluyen alquilo inferior (por ejemplo terc-butilo), grupos alquenilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanoilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo terc-butoxicarbonilo); grupos alqueniloxicarbonilo inferior (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos arilo-alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y terc-butildimetilsililo) y arilo-alquilo inferior (por ejemplo bencilo).

Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen formilo, grupos arilo-alquilo inferior (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo terc-butoxicarbonilo); alqueniloxicarbonilo inferior (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos arilo-alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y terc-butildimetilsililo); alquilideno (por ejemplo metilideno) y bencilideno, y bencilideno sustituido.

Los métodos apropiados para la eliminación de grupos protectores de hidroxi y de amino incluyen, por ejemplo, la hidrólisis catalizada por ácidos, bases, metales o enzimáticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo; la hidrogenación para grupos tales como bencilo; y fotolíticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo.

Se le emplaza al lector a que repase Advanced Organic Chemistry, 4ª Edición, de J. March, publicada por John Wiley & Sons 1992, para una guía general sobre condiciones de reacción y reactivos, y Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Edición, de T. Green *et al*., también publicada por John Wiley & Sons, para una guía general sobre grupos protectores.

Los materiales de partida quinolínicos de la Fórmula II se pueden obtener mediante procedimientos convencionales tales como los descritos en la Solicitudes de Patentes Internacionales WO 98/43960 y WO 00/68201. Por ejemplo, una 1,4-dihidroquinolin-4-ona de Fórmula IV



IV

en la que n y R^1 tienen cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, se puede hacer reaccionar con un agente halogenante, tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, o una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina, con lo que después cualquier grupo protector que este presente se elimina por medios convencionales.

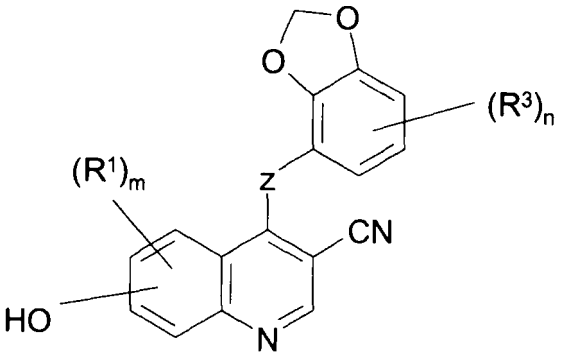
La 4-cloroquinolina así obtenida se puede convertir, si se requiere, en una 4-pentafluorofenoxiquinolina haciendo reaccionar con pentafluorofenol en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, y en presencia de un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida.

Los materiales de partida de 2,3-metilendioxianilino (Fórmula III, por ejemplo cuando Z es NH) y los materiales de partida de 2,3-metilendioxifenol (Fórmula III cuando Z es O) se pueden obtener mediante procedimientos convencionales según se ilustra en los Ejemplos. Los materiales de partida de 2,3-metilendioxitiofenol (Fórmula III, cuando Z es S) correspondientes se pueden obtener mediante procedimientos convencionales.

(b) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que al menos un grupo R^1 es un grupo de la Fórmula

$$Q^1 - X^1 -$$

en la que Q^1 es un grupo aril-alquilo (C1-6), cicloalquil (C3-7)-alquilo (C1-6), cicloalquenil (C3-7)-alquilo (C1-6), heteroaril-alquilo (C1-6) o heterociclil-alquilo (C1-6), o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, y X^1 es un átomo de oxígeno, acoplar, convenientemente en presencia de un agente deshidratante adecuado, una quinolina de la Fórmula V



V

en la que m, R^1, Z, n y R^3 tienen cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, con un alcohol apropiado, en el que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, con lo que después se elimina por medios convencionales cualquier grupo protector que este presente.

Un agente deshidratante adecuado es, por ejemplo, un reactivo de carbodiimida, tal como diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, o una mezcla de un azocompuesto, tal como azodicarboxilato de dietilo o de di-terc-butilo, y una fosfina, tal como trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 hasta 150ºC, preferiblemente a la temperatura ambiente o próxima a ella.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 hasta 150ºC, preferiblemente a la temperatura ambiente o próxima a ella.

(c) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que R^1 es un grupo alcoxi (C1-6) sustituido con amino (tal como 2-homopiperidin-1-iletoxi o 3-dimetilaminopropoxi), hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I, en la que R^1 es un grupo alcoxi (C1-6) sustituido con halógeno, con un compuesto heterociclilo o con una amina apropiada.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente o vehículo inerte adecuado como se define aquí anteriormente, y a una temperatura en el intervalo de 10 hasta 150ºC, preferiblemente a la temperatura ambiente o próxima a ella.

(d) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que R^1 es un grupo hidroxi, romper mediante escisión un derivado de quinolina de la Fórmula I en la que R^1 es un grupo alcoxi (C1-6) o arilmetoxi.

La reacción de ruptura se puede llevar a cabo convenientemente mediante cualquiera de los muchos procedimientos conocidos para tal transformación. La reacción de ruptura de un compuesto de la Fórmula I, en la que R^1 es un grupo alcoxi (C1-6), se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento del derivado quinolínico con un alquil (C1-6)-sulfuro de metal alcalino, tal como etanotiolato sódico, o, por ejemplo, mediante tratamiento con un diarilfosfuro de metal alcalino, tal como difenilfosfuro de litio. Como alternativa, la reacción de ruptura se puede llevar a cabo convenientemente, por ejemplo, mediante tratamiento del derivado quinolínico con un trihaluro de boro o de aluminio, tal como tribromuro de boro. La reacción de ruptura de un compuesto de la Fórmula I, en la que R^1 es un grupo arilmetoxi, se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante hidrogenación del derivado quinolínico en presencia de un catalizador metálico adecuado, tal como paladio, o mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido trifluoroacético. Tales reacciones se llevan a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado como se define aquí anteriormente, y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 a 150ºC, preferiblemente a la temperatura ambiente o próxima a ella.

(e) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que un grupo R^1 contiene un grupo amino primario o secundario, romper mediante escisión el compuesto correspondiente de la Fórmula I en la que el grupo R^1 contiene un grupo amino primario o secundario protegido.

Los grupos protectores adecuados para un grupo amino son, por ejemplo, cualquiera de los grupos protectores descritos aquí anteriormente para un grupo amino. Los métodos adecuados para la ruptura de tales grupos protectores de amino también se describen aquí anteriormente. En particular, un grupo protector adecuado es un grupo alcoxicarbonilo inferior tal como un grupo terc-butoxicarbonilo que se puede romper mediante condiciones de reacción convencionales tales como mediante hidrólisis catalizada por ácidos, por ejemplo en presencia de ácido trifluoroacético.

(f) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que un grupo R^1 contiene un grupo alcoxi (C1-6) o un grupo alcoxi (C1-6) sustituido, o un grupo alquilamino (C1-6) o alquilamino (C1-6) sustituido, alquilar, convenientemente en presencia de una base adecuada como se define aquí anteriormente, un derivado quinolínico de la Fórmula I en la que el grupo R^1 contiene un grupo hidroxi o un grupo amino primario o secundario según sea apropiado.

Un agente alquilante adecuado es, por ejemplo, cualquier agente conocido en la técnica para la alquilación de hidroxi a alcoxi o alcoxi sustituido, o para la alquilación de amino a alquilamino o alquilamino sustituido, por ejemplo un haluro de alquilo o de alquilo sustituido, por ejemplo un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo (C1-6), o un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo (C1-6) sustituido, convenientemente en presencia de una base adecuada como se define aquí anteriormente, en un disolvente o diluyente inerte adecuado como se define aquí anteriormente, y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 a 140ºC, convenientemente a la temperatura ambiente o próxima a ella.

Se puede emplear convenientemente una reacción de aminación reductora para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que R^1 contiene un grupo alquilamino (C1-6) o un grupo alquilamino (C1-6) sustituido. Por ejemplo, para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I, en la que R^1 contiene un grupo N-metilo, se puede hacer reaccionar al compuesto correspondiente que contiene un grupo N-H con formaldehído en presencia de un agente reductor adecuado. Un agente reductor adecuado es, por ejemplo, un agente reductor de tipo hidruro, por ejemplo un hidruro de metal alcalino y aluminio, tal como hidruro de litio y aluminio, o, preferiblemente, un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, trietilborohidruro de sodio, trimetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano y éter dietílico para los agentes reductores más poderosos, tales como hidruro de litio y aluminio, y, por ejemplo, cloruro de metileno o un disolvente prótico, tal como metanol y etanol, para los agentes reductores menos potentes, tales como triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 hasta 80ºC, convenientemente a la temperatura ambiente o próxima a ella.

(g) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que R^1 es un grupo alcoxi (C1-6) disustituido con amino y con hidroxi (tal como 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-ilpropoxi o 3-[N-alil-N-metilamino]-2-hidroxipropoxi), hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I, en la que el grupo R^1 contiene un grupo alcoxi (C1-6) sustituido con epoxi, con un compuesto heterociclilo o una amina apropiada.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un diluyente o vehículo inerte adecuado como se define aquí anteriormente, y a una temperatura en el intervalo de 10 hasta 150ºC, preferiblemente a la temperatura ambiente o próxima a ella.

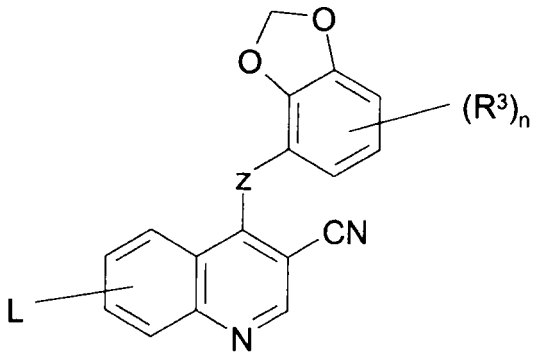
(h) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que un grupo R^1 contiene un grupo hidroxi, romper mediante escisión el compuesto correspondiente de la Fórmula I, en la que el grupo R^1 contiene un grupo hidroxi protegido.

Los grupos protectores adecuados para un grupo hidroxi son, por ejemplo, cualquiera de los grupos protectores descritos aquí anteriormente. También se describen aquí anteriormente métodos adecuados para la ruptura de tales grupos protectores de hidroxi. En particular, un grupo protector adecuado es un grupo alcanoilo inferior, tal como un grupo acetilo, que se puede escindir en condiciones de reacción convencionales tales como en condiciones catalizadas por bases, por ejemplo en presencia de amoniaco.

(i) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que Z es un grupo SO o SO_2, en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo alquilsulfinilo (C1-6) o alquilsulfonilo (C1-6), o en la que un sustituyente R^1 o R^3 contiene un grupo SO o SO_2, oxidar un compuesto de Fórmula I, en la que Z es un grupo S, o en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo alquiltio (C1-6), o en la que un sustituyente R^1 o R^3 contiene un grupo S, según sea apropiado.

Los reactivos de oxidación convencionales y las condiciones de reacción para tal oxidación parcial o completa del átomo de azufre son bien conocidos por el químico orgánico.

(j) Para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que R^1 contiene un grupo alcoxi (C1-6) o un grupo alcoxi (C1-6) sustituido, o un grupo alquilamino (C1-6) o un grupo alquilamino (C1-6) sustituido, hacer reaccionar, convenientemente en presencia de una base adecuada como se define aquí anteriormente, un derivado de quinolina de la Fórmula VI



VI

en la que L es un grupo desplazable como se define aquí anteriormente, y Z, n y R^3 tienen cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, con un alcohol o amina según sea apropiado.

(k) Convertir un compuesto de la Fórmula I, en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo halógeno, en un compuesto adicional de la Fórmula I, en la que el sustituyente R^1 o R^3 es, por ejemplo, un grupo ciano, etinilo o fenilo.

Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo halógeno, se puede hacer reaccionar con un cianuro metálico para formar un compuesto de la Fórmula I en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo ciano. Convenientemente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador adecuado. Un cianuro metálico adecuado, es, por ejemplo, un cianuro de metal pesado, tal como cianuro de zinc. Un catalizador adecuado es, por ejemplo, un reactivo organometálico, por ejemplo un compuesto de organohierro tal como difenilfosfinoferroceno. La reacción de conversión se lleva acabo convenientemente en presencia de un diluyente o vehículo inerte adecuado como se define aquí anteriormente, y a una temperatura en el intervalo de 10 hasta 150ºC, preferiblemente a 100ºC o próxima a 100ºC.

Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I, en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo halógeno, con un alquileno (C2-6) para formar un compuesto de la Fórmula I en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo alquinilo (C2-6) tal como un grupo etinilo. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada como se define aquí anteriormente, y en presencia de un catalizador adecuado. Para esta conversión, un catalizador adecuado es, por ejemplo, un reactivo organometálico, por ejemplo un compuesto de organopaladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La reacción de conversión se lleva acabo convenientemente en presencia de un diluyente o vehículo inerte adecuado como se define aquí anteriormente, y a una temperatura en el intervalo de 10 hasta 150ºC, preferiblemente a 60ºC o próxima a 60ºC.

Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I, en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo halógeno, con un reactivo de arilboro para formar un compuesto de la Fórmula I en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo arilo, tal como un grupo fenilo. Un reactivo de arilboro adecuado es, por ejemplo, un ácido arilbórónico. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, un compuesto de organopaladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La reacción de conversión se lleva acabo convenientemente en presencia de un diluyente o vehículo inerte adecuado como se define aquí anteriormente, y a una temperatura en el intervalo de 10 hasta 150ºC, preferiblemente a 80ºC o próxima a 80ºC.

Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinolina de la Fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácidos, se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar dicho derivado de quinolina con un ácido adecuado, usando un procedimiento convencional.

Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos se pueden usar para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de tirosina quinasa c-Src, como inhibidores *in vitro* de la proliferación de fibroblastocitos transfectados con c-Src, como inhibidores *in vitro* de la migración de células tumorales A549 de pulmón humano, y como inhibidores *in vivo* del crecimiento en ratones atímicos de xenotransplantes de tejido A549.

(a) *Ensayo Enzimático* <u>*In Vitro*</u>

Se determinó la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la fosforilación de un sustrato polipeptídico que contiene tirosina, mediante la enzima quinasa de c-Src, usando un ensayo convencional de Elisa.

Se añadió una disolución sustrato [100 μl de una disolución de 20 μg/ml del poliaminoácido Poly(Glu, Tyr) 4:1 (número de catálogo de Sigma P0275) en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) que contiene 0,2 mg/ml de azida sódica] a cada pocillo de un número de inmunoplacas de 96 pocillos Nunc (Número de Catálogo 439454), y las

placas se cerraron herméticamente y se almacenaron a 4ºC durante 16 horas. El exceso de disolución de sustrato se desechó, y se transfirieron partes alícuotas de seroalbúmina bovina (BSA; 150 μl de una disolución al 5% en PBS) en cada pocillo de ensayo revestido con sustrato, y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente para bloquear la unión no específica. Los pocillos de las placas de ensayo se lavaron por turnos con PBS que contiene 0,05% v/v de Tween 20 (PBST) y con tampón Hepes pH 7,4 (50 mM, 300 μl/pocillo) antes de secar por transferencia.

Cada compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó con agua destilada para dar una serie de diluciones (de 100 μM hasta 0,001 μM). Se transfirieron porciones (25 μl) de cada dilución de compuesto de ensayo a pocillos en placas de ensayo lavadas. Los pocillos de control "totales" contenían DMSO diluido en lugar de compuesto. Se añadieron a todos los pocillos de ensayo partes alícuotas (25 μl) de una disolución acuosa de cloruro de magnesio (80 mM) que contiene adenosin-5'-trifosfato (ATP; 40 μM), excepto a los pocillos del control "blancos", que contenían cloruro de magnesio sin ATP.

La quinasa c-Src humana activa (enzima recombinante expresada en células Sf9 de insectos; obtenida de Upstate Biotechnology Inc. producto 14-117) se diluyó inmediatamente antes del uso por un factor de 1:10.000 con un diluyente de enzimas que comprendía 100 mM de tampón Hepes pH 7,4, 0,2 mM de ortovanadato de sodio, 2 mM de ditiotreitol y 0,02% de BSA. Para comenzar las reacciones, se añadieron a cada pocillo alícuotas (50 μl) de enzima recientemente diluida, y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se descartó el líquido sobrenadante en cada pocillo, y los pocillos se lavaron dos veces con PBST. Se diluyó el anticuerpo anti-fosfotirosina de IgG de ratón (producto de Upstate Biotechnology Inc. 05-321; 100 μl) por un factor de 1:6000 con PBST que contiene 0,5% p/v de BSA, y se añadió a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Se descartó el líquido sobrenadante, y cada pocillo se lavó con PBST (x 4). Se diluyó anticuerpo anti-Ig de ratón de oveja enlazado a peroxidasa de rábano picante (HRP) (número de catálogo de Amersham NXA 931; 100 μl) por un factor de 1:500 con PBST que contiene 0,5% p/v de BSA, y se añadió a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Se descartó el líquido sobrenadante, y los pocillos se lavaron con PBST (x 4).

Se disolvió una cápsula de PCSB (número de catálogo de Sigma P4922) en agua destilada (100 ml) para proporcionar un tampón de fosfato-citrato de pH 5 (50 mM) que contiene perborato de sodio al 0,03%. Una parte alícuota (50 ml) de este tampón se mezcló con un comprimido de 50 mg de 2,2'-azinobis(ácido 3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico) (ABTS; número de catálogo de Boehringer 1204 521). Las partes alícuotas (100 μl) de la disolución resultante se añadieron a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 20 hasta 60 minutos a temperatura ambiente hasta que el valor de la densidad óptica de los pocillos de control "total", medido a 405 nm usando un espectrofotómetro lector de placas, fue aproximadamente 1,0. Los valores del control del "blanco" (sin ATP) y del "total" (sin compuesto) se usaron para determinar el intervalo de dilución del compuesto de ensayo, que dio una inhibición del 50% de la actividad enzimática.

(b) *Ensayo In Vitro de Proliferación de Fibroblastos NIH 3T3 Transfectados con c-Src (c-Src 3T3)*

Este ensayo determinó la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la proliferación de células de fibroblastos 3T3 de ratón del National Institute of Health (NIH) que se habían transfectado de forma estable con un mutante activante (Y530F) de c-Src humana.

Usando un procedimiento similar al descrito por Shalloway *et al.*, *Cell*, 1987, 49, 65-73, las células 3T3 de NIH se transfectaron con un mutante activante (Y530F) de c-Src humana. Las células c-Src 3T3 resultantes se sembraron típicamente a 1,5 x 10^4 células por pocillo en placas de ensayo transparentes de 96 pocillos tratadas con cultivo de tejido (Costar) que contienen cada una un medio de ensayo que contiene medio de Eagle modificado con Dulbecco (DMEM; Sigma) más 0,5% de suero fetal de ternero (FCS), 2 mM de glutamina, 100 unidades/ml de penicilina y 0,1 mg/ml de estreptomicina en disolución acuosa al 0,9% de cloruro sódico. Las placas se incubaron toda la noche a 37ºC en una incubadora humidificada (7,5% de CO_2:95% de aire).

Los compuestos del ensayo se solubilizaron en DMSO para formar una disolución madre 10 mM. Se diluyeron partes alícuotas de la disolución madre con el medio DMEM descrito anteriormente, y se añadieron a los pocillos apropiados. Se realizaron diluciones en serie para dar un intervalo de concentraciones de ensayo. En cada placa se incluyeron pocillos de control a los que no se añadió compuesto de ensayo. Las placas se incubaron toda la noche a 37ºC en una incubadora humidificada (7,5% de CO_2:95% de aire).

Se diluyó al reactivo marcador BrdU (número de catálogo de Boehringer Mannheim 647 229) por un factor de 1:100 en medio DMEM que contiene 0,5% de FCS, y se añadieron partes alícuotas (20 μl) a cada pocillo para dar una concentración final de 10 μM. las placas se incubaron a 37ºC durante 2 horas. El medio se decantó. Se añadió a cada pocillo una disolución desnaturalizante (disolución FixDenat, número de catálogo de Boehringer Mannheim 647 229; 50 μl), y las placas se colocaron en un agitador de placas a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sobrenadante se decantó, y los pocillos se lavaron con PBS (200 μl por pocillo). Se diluyó disolución anti-peroxidasa de BrdU (número de catálogo de Boehringer Mannheim 647 229) por un factor de 1:100 en PBS que contiene 1% de BSA y 0,025% de leche desnatada seca (Marvel (marca registrada), Premier Beverages, Stafford, GB), y se añadió a cada pocillo una parte alícuota (100 μl) de la disolución resultante. Las placas se colocaron en un agitador de placas a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los pocillos se lavaron con PBS (x 5) para asegurar la eliminación del conjugado de anticuerpo no unido. Las placas se secaron por transferencia y se añadió a cada pocillo disolución de sustrato de tetrametilbencidina (número de catálogo de Boehringer Mannheim 647 229; 100 μl). Las placas se agitaron suavemente en un agitador de placas mientras el color se desarrollaba durante un período de 10 a 20 minutos.

La absorbancia de los pocillos se midió a 690 nm. Se determinó el grado de inhibición de la proliferación celular a un intervalo de concentraciones de cada compuesto de ensayo, y se derivó un valor de IC_{50} antiproliferativo.

(c) *Ensayo In Vitro de la Migración de Microgotitas*

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la migración de estirpes celulares de mamífero adherentes, por ejemplo la estirpe celular A549 de tumor humana.

Se calentó medio RPMI (Sigma), que contiene 10% de FCS, 1% de L-glutamina y 0,3% de agarosa (número de catálogo de Difco 0142-01) hasta 37ºC en un baño de agua. Una disolución madre de agar acuoso al 2% se sometió a autoclave y se almacenó a 42ºC. Se añadió una parte alícuota (1,5 ml) de la disolución de agar al medio RPMI (10 ml) inmediatamente antes de su uso. Se suspendieron células A549 (número de acceso ATCC CCL 185) a una concentración de 2 x 10^7 células/ml en el medio, y se mantuvieron a una temperatura de 37ºC.

Se transfirió mediante una pipeta una gotita (2 μl) de la mezcla de célula/agarosa al centro de cada pocillo de un número de placas de microtitulación de fondo plano y de 96 pocillos no tratadas con cultivo de tejidos (número de catálogo de Bibby Sterilin 642000). Las placas se colocaron brevemente en hielo para acelerar la gelificación de las gotitas que contienen agarosa. Se transfirieron partes alícuotas (90 μl) de medio que se había enfriado hasta 4ºC a cada pocillo, teniendo cuidado de no perturbar las microgotitas. Se diluyeron compuestos de ensayo a partir de una disolución madre 10 mM en DMSO usando medio RPMI como se describe anteriormente. Las partes alícuotas (10 μl) de los compuestos de ensayo diluidos se transfirieron a los pocillos, teniendo cuidado nuevamente de no perturbar las microgotitas. Las placas se incubaron a 37ºC en una incubadora humidificada (7,5% de CO_2:95% de aire) durante alrededor de 48 horas.

La migración se determinó visualmente, y se midió la distancia de la migración hasta el borde de la gotita de agar. Se derivó una IC_{50} inhibidora de la migración representando gráficamente la medida media de la migración frente a la concentración del compuesto de ensayo.

(d) *Ensayo In Vivo de Crecimiento de Xenoinjertos A549*

Este ensayo mide la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento del carcinoma humano A549 que se hace crecer como un tumor en ratones atímicos (raza un/un Alderley Park). Se inyectaron subcutáneamente un total de alrededor de 5 x 10^6 células A549 en matrigel (número de catálogo de Beckton Dickinson 40234) en el flanco izquierdo de cada ratón de ensayo, y se dejaron crecer los tumores resultantes durante alrededor de 14 días. El tamaño del tumor se midió dos veces a la semana usando calibradores, y se calculó el volumen teórico. Los animales se seleccionaron para proporcionar grupos de control y de tratamiento de aproximadamente un volumen medio igual de tumores. Los compuestos de ensayo se prepararon como una suspensión molida por bolas en un vehículo de polisorbato al 1%, y se dosificaron oralmente una vez al día durante un período de alrededor de 28 días. Se determinó el efecto sobre el crecimiento del tumor.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural como es de esperar, en general la actividad poseída por los compuestos de la Fórmula I se puede demostrar a las siguientes concentraciones o dosis en uno o más de los ensayos (a), (b), (c) y (d) anteriores:

Ensayo (a): IC_{50} en el intervalo, por ejemplo, 0,001-10 μM

Ensayo (b): IC_{50} en el intervalo, por ejemplo, 0,01-20 μM

Ensayo (c): actividad en el intervalo, por ejemplo, 0,01-25 μM

Ensayo (d): actividad en el intervalo, por ejemplo, 1-200 mg/kg/día

No se observó toxicidad fisiológicamente inaceptable en el Ensayo (d) a la dosis eficaz para compuestos ensayados de la presente invención. En consecuencia, no son de esperar efectos toxicológicos adversos cuando un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, se administra a los intervalos de dosificación definidos en lo sucesivo.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado quinolínico de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración mediante insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una disolución estéril acuosa u oleosa para dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular, o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. De este modo, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual necesariamente variará dependiendo del hospedante tratado y de la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg hasta 0,5 g de agente activo (más adecuadamente, de 0,5 hasta 100 mg, por ejemplo de 1 hasta 30 mg) en composición con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde alrededor de 5 hasta alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de las afecciones, según la edad y sexo del animal o paciente, y según la ruta de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

Al usar un compuesto de la Fórmula I con fines terapéuticos o profilácticos generalmente se administrará de forma que se reciba una dosis diaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 mg/kg hasta 75 mg/kg de peso corporal, dada, si se requiere, en dosis divididas. En general, cuando se emplee una ruta parenteral se administrarán dosis más bajas. De este modo, por ejemplo, para administración intravenosa, se usará generalmente una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 mg/kg hasta 30 mg/kg de peso corporal. De forma similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 0,05 mg/kg hasta 25 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, se prefiere la administración oral, particularmente en forma de comprimido. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán alrededor de 0,5 mg hasta 0,5 g de un compuesto de esta invención.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un derivado quinolínico de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Como se ha señalado anteriormente, se sabe que el papel predominante de la tirosina quinasa no receptora c-Src es regular la movilidad celular que se requiere necesariamente para que progrese un tumor localizado a través de las etapas de diseminación en el torrente sanguíneo, invasión de otros tejidos e iniciación de crecimiento metastásico tumoral. Se ha encontrado que los derivados quinolínicos de la presente invención poseen una potente actividad antitumoral que se cree se obtiene mediante la inhibición de una o más de las proteína quinasas específicas de tirosina no receptoras tales como c-Src quinasa, que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la invasión y capacidad migratoria de células tumorales metastatizantes.

En consecuencia, los derivados quinolínicos de la presente invención son valiosos como agentes antitumorales, en particular como inhibidores selectivos de la movilidad, diseminación y capacidad de invasión de células cancerígenas de mamíferos, lo que conduce a la inhibición del crecimiento tumoral metastásico. Particularmente, los derivados quinolínicos de la presente invención son valiosos como agentes anti-invasivos en la contención y/o tratamiento de la enfermedad debida a tumores sólidos. Particularmente, es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de una o más de las múltiples tirosina quinasas no receptoras, tales como c-Src quinasa, que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la capacidad de invasión y migratoria de células tumorales metastatizantes. Además, es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que están mediados sólo o en parte por la inhibición de la enzima c-Src, *es decir*, los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibidor de la enzima c-Src en un animal de sangre caliente que necesite de tal tratamiento. Específicamente, es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de la enfermedad debida a tumores sólidos.

De este modo, según este aspecto de esta invención, se proporciona un derivado quinolínico de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso como agente anti-invasivo en la contención y/o tratamiento de la enfermedad debida a tumores sólidos.

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un derivado quinolínico de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso como un agente anti-invasivo en la contención y/o tratamiento de la enfermedad debida a tumores sólidos.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado quinolínico de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de la enfermedad debida a tumores sólidos en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado quinolínico de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina quinasas no

receptoras, tales como c-Src quinasa, que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la invasión y capacidad migratoria de células tumorales metastatizantes.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un derivado quinolínico de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en la provisión de un efecto inhibidor de c-Src quinasa.

El tratamiento anti-invasivo definido aquí anteriormente se puede aplicar como una terapia única, o puede implicar, además del derivado quinolínico de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasa como marimastat, e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno de uroquinasa);

(ii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos, y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea nº 562734 tales como ácido (2S)-2-{o-fluoro-p-[N-{2,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilmetil}-N-(prop-2-inil)amino]benzamido}-4-(tetrazol-5-il)butírico); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorrelbina, y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina).

(iii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorrelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrazol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5α-reductasa tales como finasterida;

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, los inhibidores de tirosina quinasa de EGFR N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (CP 358774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor del crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; y

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular, tales como los compuestos descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354, y aquellos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función $\alpha v\beta 3$ de integrina y angiostatina).

Tal tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito aquí anteriormente y los otros agentes farmacéuticamente activos dentro de su intervalo de dosificación aceptado.

Según este aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un derivado quinolínico de la Fórmula I como se define aquí anteriormente, y un agente antitumoral adicional como se define aquí anteriormente, para el tratamiento conjunto del cáncer.

Aunque los compuestos de la Fórmula I son valiosos principalmente como agentes terapéuticos para uso en animales de sangre caliente (incluyendo el hombre), también son útiles siempre que se requiera la inhibición de los efectos de c-Src. De este modo, son útiles como estándares farmacológicos en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos, y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

La invención se ilustrará ahora en los siguientes Ejemplos en los que, generalmente:

(i) las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente, *es decir*, en el intervalo de 17 a 25ºC, y a una atmósfera de gas inerte, tal como argón, excepto que se establezca de otro modo;

(ii) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación giratoria *a vacío*, y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de eliminar los sólidos residuales mediante filtración;

(iii) la cromatografía en columna (mediante el procedimiento ultrarrápido) y la cromatografía de líquidos a presión media (MPLC) se llevaron a cabo en sílice Kieselgel de Merck (Art. 9385) o sílice de fase inversa Lichroprep RP-18 de Merck (Art. 9303) obtenido de E. Merck. Darmstadt, Alemania, o la cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) se llevó a cabo en sílice de fase inversa C18, por ejemplo en una columna de fase inversa preparativa de 60 Å C-18 Dynamax;

(iv) los rendimientos, cuando están presentes, no son necesariamente los máximos obtenibles;

(v) en general, los productos finales de la Fórmula I tienen microanálisis satisfactorios, y sus estructuras se confirmaron mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y/o técnicas espectrales de masas; los datos espectrales de masas mediante bombardeo con átomos rápidos (FAB) se obtuvieron usando un espectrómetro Platform y, cuando fue apropiado, se recogieron los datos con iones positivos o datos con iones negativos; los valores de desplazamiento químico de RMN se midieron en la escala delta [los espectros de resonancia magnética protónica se determinaron usando un espectrómetro Jeol JNM EX 400 que funciona a un campo de 400 MHz, un espectrómetro Varian Gemini 2000 que funciona a un campo de 300 MHz, o un espectrómetro Bruker AM300 que funciona a un campo de 300 MHz]; se usaron las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, ancho;

(vi) los intermedios generalmente no se caracterizaron de forma completa, y la pureza se determinó mediante análisis cromatográfico de capa fina, mediante HPLC, infrarrojo (IR) y/o mediante análisis de RMN;

(vii) los puntos de fusión están sin corregir, y se determinaron usando un aparato automático de puntos de fusión Mettler SP62 o un baño de aceite; los puntos de fusión para los productos finales de la Fórmula I se determinaron después de la cristalización en un disolvente orgánico convencional tal como etanol, metanol, acetona, éter o hexano, solos o en mezcla;

(viii) se usaron las siguientes abreviaturas:

DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano
DMA	N,N-dimetilacetamida

Ejemplo 1

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxiquinolina

Se añadió hexametildisilazano sódico (disolución 1M en THF; 3,34 ml) a una disolución de 6-cloro-2,3-metilendioxianilina (0,573 g) en DMF (12 ml) que se enfrió hasta 0ºC, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió una disolución de 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxiquinolina (0,5 g) en DMF (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El resto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, con mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y acetato de etilo como eluyente. De este modo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido (0,62 g). Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ a 60ºC) 2,32 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,32 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 446 y 448.

La 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxiquinolina, usada como material de partida, se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 4-cloro-3-ciano-7-hidroxi-6-metoxiquinolina (0,2 g, preparada como se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 00/68201, descrita como compuesto (7) en la Preparación 1 allí), terc-butóxido de potasio (0,1 g) y DMF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,134 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se evaporó, y el residuo se repartió entre cloruro de metileno y una disolución acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó usando sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando mezclas cada vez más polares de acetato de etilo y hexano. De ese modo, se obtuvo el material de partida requerido (0,131 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,3 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,95 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 311.

La 6-cloro-2,3-metilendioxianilina, usada como material de partida, se preparó según lo siguiente:

Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (72,5 ml), durante 1,7 horas, a una mezcla agitada de benzodioxol (100 g), tricloruro de aluminio (0,43 g) y sulfuro de difenilo (0,55 ml). Una vez que la reacción comenzó con el desprendimiento de dióxido de azufre, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua hasta una temperatura de

aproximadamente 22ºC. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se desgasificó a vacío y se filtró, y el filtrado se destiló a presión atmosférica usando una columna de destilación Vigreux. De este modo, se obtuvo 5-cloro-1,3-benzodioxol; p.e. 185-187ºC; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 6,0 (s, 2H); 6,7 (d, 1H); 6,75-6,9 (m, 2H).

Una mezcla de diisopropilamina (4,92 ml) y THF (100 ml) se enfrió hasta -78ºC, y se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en hexano, 14 ml). La mezcla se agitó a -78ºC durante 15 minutos. Se añadió 5-cloro-1,3-benzodioxol (3,73 ml) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 30 minutos. Se burbujeó dióxido de carbono gaseoso seco en la mezcla de reacción durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante otra hora. Se añadió agua, y se evaporó el disolvente orgánico. El residuo se acidificó hasta pH 2 mediante adición de disolución 2 N de ácido clorhídrico acuoso. El sólido resultante se aisló y se lavó por turnos con agua y con éter dietílico. De ese modo, se obtuvo el ácido 5-cloro-1,3-benzodioxol-4-carboxílico (5,4 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 6,15 (s, 2H), 7,0 (m, 2H), 13,7 (br s, 1H).

Una porción (1 g) del material así obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (15 ml), y se añadieron por turnos terc-butanol anhidro (4 ml), azida difenilfosforílica (1,12 ml) y trietilamina (0,73 ml). La mezcla resultante se agitó y se calentó hasta 100ºC durante 4 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico. La fase orgánica se lavó por turnos con agua, con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando una mezcla 9:1 de éter de petróleo (p.e. 40-60ºC) y acetato de etilo como eluyente. De este modo, se obtuvo N-(5-cloro-1,3-benzodioxol-4-il)carbamato de terc-butilo (1,1 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,45 (s, 9H), 6,1 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 8,75 (s, 1H).

Una mezcla del material así obtenido (1,1 g), ácido trifluoroacético (6 ml) y cloruro de metileno (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. De este modo, se obtuvo 6-cloro-2,3-metilendioxianilina (0,642 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 5,15 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,75 (d, 1H).

Ejemplo 2

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina

Una mezcla de 4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxiquinolina (0,1 g), N-metilpiperazina (0,075 ml) y DMF (2 ml) se agitó y se calentó hasta 60ºC durante 24 horas. La mezcla enfriada se evaporó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y una disolución de amoníaco metanólico acuosa como eluyente. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (0,051 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,35 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,2-4,0 (m, 8H), 4,02 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 6,15 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 511.

Ejemplo 3

7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxiquinolina con 2,3-metilendioxianilina para dar el compuesto del título como un sólido (0,62 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,4 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,8-7,0 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,6 (br s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 412.

La 2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de ácido 2,3-dihidroxibenzoico (5 g), metanol (50 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 gotas) se agitó y se calentó hasta 60ºC durante 24 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se recogió en acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 2,3-dihidroxibenzoato de metilo (2,19 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,95 (s, 3H), 5,7 (s, 1H), 6,8 (t, 1H), 7,15 (d, H), 7,35 (d, H).

Después de la repetición de la reacción previa, se agitó una mezcla de 2,3-dihidroxibenzoato de metilo (2,8 g), fluoruro de potasio (4,8 g) y DMF (45 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió dibromometano (1,28 ml), y la mezcla se calentó hasta 120ºC durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla 9:1 de éter de petróleo (p.e. 40-60ºC) y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 2,3-metilendioxibenzoato de metilo (2,3 g) como un sólido; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,95 (s, 3H), 6,1 (s, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla del material así obtenido, una disolución acuosa 2 N de hidróxido potásico (15,5 ml) y metanol (40 ml). La disolución se concentró hasta alrededor de un cuarto del volumen

original, y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se acidificó hasta pH 3,5 mediante adición de una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó por turnos con agua y con éter dietílico. De este modo, se obtuvo ácido 2,3-metilendioxibenzoico (1,87 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 6,1 (s, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 13,0 (br s, 1H).

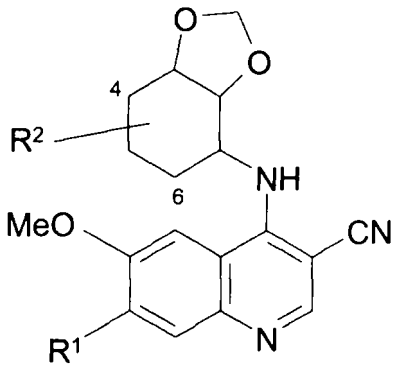
El material así obtenido se suspendió en dioxano anhidro (30 ml), y se añadieron azida difenilfosforílica anhidra (2,45 ml), trietilamina (1,6 ml) y terc-butanol (9 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró mediante evaporación y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó por turnos con una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico, con agua, con una disolución acuosa de bicarbonato sódico y con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 19:1 de éter de petróleo (p.e. 40-60ºC) y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo N-(2,3-metilendioxifenil)carbamato de terc-butilo (1,98 g) como un sólido; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,55 (s, 9H), 5,95 (s, 2H), 6,4 (br s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,8 (t, 1H), 7,45 (d, 1H).

Se añadió una disolución acuosa 5 N de ácido clorhídrico (30 ml) a una disolución de N-(2,3-metilendioxifenil) carbamato de terc-butilo (1,9 g) en etanol (38 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El etanol se evaporó, y la fase acuosa residual se lavó con éter dietílico y se neutralizó hasta pH 7 mediante adición de hidróxido potásico sólido. La mezcla resultante se filtró, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. De este modo, se obtuvo 2,3-metilendioxianilina (1,0 g) como un aceite; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,0 (br s, 2H), 5,9 (s, 2H), 6,3 (m, 2H), 7,25 (t, 1H).

Ejemplo 4

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, se hizo reaccionar la 7-(ω-haloalcoxi)-3-cianoquinolina apropiada con la amina o heterociclo apropiado, para dar los compuestos descritos en la Tabla I. Excepto que se establezca de otro modo, cada compuesto descrito en la Tabla I se obtuvo como una base libre.

TABLA I



Compuesto Nº y Nota	R^1	R^2
[1]	3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi	6-cloro
[2]	3-morfolinopropoxi	6-cloro
[3]	3-piperidinopropoxi	6-cloro
[4]	3-pirrolidin-1-ilpropoxi	6-cloro
[5]	3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi	6-cloro
[6]	3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi	6-cloro
[7]	3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi	6-cloro
[8]	3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi	6-cloro

Compuesto N° y Nota	R^1	R^2
[9]	3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi	hidrógeno
[10]	3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi	hidrógeno
[11]	3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi	hidrógeno
[12]	3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi	hidrógeno
[13]	3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi	hidrógeno
[14]	3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi	hidrógeno
[15]	3-(N-metil-N-prop-2-inilamino)propoxi	hidrógeno
[16]	2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi	hidrógeno
[17]	2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi	hidrógeno
[18]	2-(4-alilpiperazin-1-il)etoxi	hidrógeno
[19]	2-prop-2-inilaminoetoxi	hidrógeno
[20]	2-(N-metil-N-prop-2-inilamino)etoxi	hidrógeno
[21]	3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propoxi	hidrógeno
[22]	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propoxi	hidrógeno
[23]	3-(4-fluoropiperidin-1-il)propoxi	hidrógeno
[24]	3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxi	hidrógeno
[25]	3-morfolinopropoxi	4-bromo
[26]	3-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)propoxi	hidrógeno
[27]	4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi	hidrógeno
[28]	4-(4-acetilpiperazin-1-il)butoxi	6-cloro
[29]	3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi	hidrógeno
[30]	4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)butoxi	hidrógeno
[31]	3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)propoxi	hidrógeno
[32]	3-(2,5-dimetil-3-pirrolin-1-il)propoxi	hidrógeno
[33]	(2S)-2-fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi	hidrógeno
[34]	(2S)-2-fluoro-3-morfolinopropoxi	hidrógeno
[35]	3-morfolinopropoxi	4-(2-metoxietilo)

Notas:

[1] Se usó 4-hidroxipiperidina como el agente reaccionante heterocíclico. El producto de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice de fase inversa, usando mezclas cada vez menos polares de acetonitrilo y una disolución al 1% de ácido acético en agua. El material así obtenido se disolvió en cloruro de metileno, y la disolución se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró la disolución, el filtrado se evaporó, y el residuo se trituró en una mezcla de pentano y éter dietílico. El precipitado resultante se aisló y se secó a vacío. El producto contenía un equivalente de ácido acético, y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 1,5-1,7 (m, 1H), 1,8-1,95 (m, 2H), 1,95-2,1 (m, 1H), 2,2-2,35 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,15-3,45 (m, 4H), 3,55 (d, 1H),

3,7 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 6,15 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 511.

[2] Se usó morfolina como el agente reaccionante heterocíclico. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,35 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (d, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,08 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 6,2 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 497 y 499.

[3] Se usó piperidina como el agente reaccionante heterocíclico. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 1,45 (m, 1H), 1,65-1,8 (m, 3H), 1,9 (d, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,6 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 6,2 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 495 y 497.

[4] Se usó pirrolidina como el agente reaccionante heterocíclico. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 1,9-2,0 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,05-3,2 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,2 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 481 y 483.

[5] Se usó 1-acetilpiperazina como el agente reaccionante heterocíclico. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,1 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,95-3,1 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,35-3,55 (m, 3H), 3,65 (d, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,58 (d, 1H), 6,2 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 538.

[6] Se usó 1-metilsulfonilpiperazina como el agente reaccionante heterocíclico. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,3-2,4 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,12-3,35 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,75 (d, 2H), 3,85 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,2 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 574 y 576.

La 1-metilsulfonilpiperazina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió cloruro de mesilo (0,966 ml) gota a gota a una mezcla agitada de 1-bencilpiperazina (2 g), trietilamina (1,74 ml) y cloruro de metileno (30 ml), la cual se enfrió hasta 0ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La mezcla se repartió entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 7:3 de cloruro de metileno y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 1-bencil-4-metilsulfonilpiperazina (2,5 g) como un sólido; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,6 (m, 4H), 2,8 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 7,3 (m, 5H); Espectro de masas: $M+H^+$ 255.

Una mezcla del material así obtenido, ciclohexeno (30 ml), óxido de paladio sobre catalizador de carbón (20%; 0,5 g) y etanol (70 ml) se agitó y se calentó hasta 80ºC durante 4 horas. El catalizador se eliminó por filtración, y el disolvente se evaporó para dar 1-metilsulfonilpiperazina (1,58 g) como un sólido; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,8 (s, 3H), 3,0 (m, 4H), 3,2 (m, 4H); Espectro de masas: $M+H^+$ 165.

[7] Se usó 1-cianometilpiperazina como el agente reaccionante heterocíclico. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,3-2,4 (m, 2H), 2,65-2,8 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,15-3,3 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (br s, 2H), 3,9 (s, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,2 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 535 y 537.

La 1-cianometilpiperazina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina (5 g), 2-cloroacetonitrilo (1,9 ml), carbonato potásico (4 g) y DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando éter dietílico como eluyente. De este modo, se obtuvo 1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianometilpiperazina como un sólido (5,7 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,45 (s, 9H), 2,5 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,55 (s, 2H).

Una mezcla del material así obtenido, ácido trifluoroacético (20 ml) y cloruro de metileno (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó, se añadió tolueno y la mezcla se evaporó nuevamente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y metanol. De este modo, se obtuvo la sal de trifluoroacetato de 1-cianometilpiperazina, que se trató con bicarbonato sódico sólido en una mezcla de cloruro de metileno, acetato de etilo y metanol para dar la forma de base libre (2,9 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$ y $DMSOd_6$) 2,7 (m, 4H), 3,2 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 6,2 (br s, 1H).

[8] Se usó 1-alilpiperazina como el agente reaccionante heterocíclico. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,3-2,4 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,45-3,9 (m, 8H), 3,95 (d, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 5,6-5,7 (m, 2H), 5,9-6,0 (m, 1H), 6,2 (d, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 536 y 538.

[9] Se usó 1-metilpiperazina como el agente reaccionante heterocíclico. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,25-2,4 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,2-4,0 (m, 8H), 3,45 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 476.

[10] El producto de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice de fase inversa, usando mezclas cada vez menos polares de acetonitrilo y una disolución al 1% de ácido acético en agua. El producto contenía un equivalente de ácido acético, y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 1,5-1,7 (m, 1H), 1,7-1,95 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,15-3,45 (m, 4H), 3,55 (d, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,4 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 477.

[11] El producto de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice de fase inversa, usando mezclas cada vez menos polares de acetonitrilo y una disolución al 1% de ácido acético en agua. El producto contenía 0,5 equivalentes de ácido acético, y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,1 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 3H), 3,65 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 6,12 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 504.

[12] El producto de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice de fase inversa, usando mezclas cada vez menos polares de acetonitrilo y una disolución al 1% de ácido acético en agua. El producto contenía 0,9 equivalentes de ácido acético, y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,3-2,4 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,1-3,3 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (d, 2H), 3,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 540.

[13] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,25-2,4 (m, 2H), 2,6-2,75 (m, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,7 (d, 2H), 3,9 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 501.

[14] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,25-2,4 (m, 2H), 3,2-3,9 (m, 8H), 3,45 (m, 2H), 3,95 (d, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 5,55-5,65 (m, 2H), 5,85-6,0 (m, 1H), 6,1 (s, 2H), 6,95-7,1 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 502.

[15] Los agentes reaccionantes fueron 7-(3-bromopropoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina (obtenida como se describe en el Ejemplo 8) y N-metil-N-prop-2-inilamina, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El material así obtenido se disolvió se disolvió en éter dietílico, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 2 ml). El sólido resultante se lavó con éter dietílico. De ese modo, el producto se obtuvo como una sal de dihidrocloruro, y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,3 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,23-3,39 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,15 (d, 2H), 4,3 (t, 2H), 6,03 (s, 2H), 6,92-7,0 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,93 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 445.

[16] Se usó 7-(2-bromoetoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina (obtenida como se describe en el Ejemplo 9) como agente reaccionante, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, en lugar de calentarla hasta 60ºC. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,12 (s, 3H), 2,24-2,36 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,23 (t, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,8-6,93 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,48 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 462.

[17] Se usó 7-(2-bromoetoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina como el agente reaccionante, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El material así obtenido se disolvió en éter dietílico, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 2 ml). El sólido resultante se lavó con éter dietílico. De ese modo, el producto se obtuvo como una sal de dihidrocloruro, y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,04 (s, 3H), 3,0-3,64 (m, 8H), 3,69 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,68 (m, 2H), 6,06 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 477.

[18] Se usó 7-(2-bromoetoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina como el agente reaccionante, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El material así obtenido se disolvió en éter dietílico, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 2 ml). El sólido resultante se lavó con éter dietílico. De ese modo, el producto se obtuvo como una sal de dihidrocloruro, y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,3-3,82 (m, 12H), 4,02 (s, 3H), 4,61 (m, 2H), 5,48-5,6 (m, 2H), 5,9-6,03 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 6,93-7,0 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,98 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 488.

[19] Se usó 7-(2-bromoetoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina como el agente reaccionante, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El material así obtenido se disolvió en éter dietílico, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 2 ml). El sólido resultante se lavó con éter dietílico. De ese modo, el producto se obtuvo como una sal de dihidrocloruro, y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,5 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,0 (s, 5H), 4,54 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 6,9-7,0 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,83 (br s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 417.

[20] Se usó 7-(2-bromoetoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina como el agente reaccionante, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El material así obtenido se disolvió en éter dietílico, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 2 ml). El sólido resultante se lavó con éter dietílico. De ese modo, el producto se obtuvo como una sal de dihidrocloruro, y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,92 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,22 (d, 2H), 4,67 (t, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,92-7,0 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,95 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 431.

[21] Los agentes reaccionantes fueron 7-(3-bromopropoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina (0,25 g), hidrocloruro de 3-fluoropirrolidina (*Synthetic Letters*, 1995, 1, 55-57; 0,134 g) y N,N-diisopropil-N-etilamina (0,4 ml), en 2-metoxietanol (5 ml), y la mezcla se agitó y se calentó hasta 85ºC durante 24 horas. El producto (0,1 g) dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,26 (t, 2H), 1,95-2,25 (m, 4H), 2,44-2,51 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 3H), 2,79-2,95 (m, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 5,06-5,28 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,62-6,65 (m, 2H), 6,73(d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 465.

[22] Los agentes reaccionantes fueron 7-(3-bromopropoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina (0,25 g), hidrocloruro de 3,3-difluoropirrolidina (*Synthetic Letters*, 1995, 1, 55-57; 0,1 g) y N,N-diisopropil-N-etilamina (0,4 ml), en 2-metoxietanol (5 ml), y la mezcla se agitó y se calentó hasta 85ºC durante 24 horas. El producto de reacción se disolvió en éter dietílico, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (4 M). El sólido resultante se lavó con éter dietílico. De ese modo, el producto se obtuvo como una sal de dihidrocloruro (0,16 g), y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,21-2,38 (m, 2H), 2,54-2,74 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,62-4,26 (m, 5H), 4,32 (t, 2H), 6,06 (s, 2H), 6,94-7,03 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 11,22 (br s, 1H), 11,83-12,58 (m, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 483.

[23] Los agentes reaccionantes fueron 7-(3-bromopropoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina (0,25 g), hidrocloruro de 4-fluoropiperidina (*J. Org. Chem.*, 1979, 44, 771-777; 0,17 g) y N,N-diisopropil-N-etilamina (0,4 ml), en 2-metoxietanol (5 ml), y la mezcla se agitó y se calentó hasta 85ºC durante 24 horas. El producto (0,13 g) dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,8-2,0 (m, 4H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 4,56-4,79 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 479.

[24] Los agentes reaccionantes fueron 7-(3-bromopropoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina (0,25 g), 4,4-difluoropiperidina (*Tetrahedron*, 1977, 33, 1707-1710; 0,154 g) y N,N-diisopropil-N-etilamina (0,4 ml), en 2-metoxietanol (5 ml), y la mezcla se agitó y calentó hasta 85ºC durante 24 horas. El producto (0,16 g) dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,93-2,17 (m, 6H), 2,54-2,62 (m, 6H), 3,7 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,6 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 497.

[25] Los agentes reaccionantes fueron 4-(4-bromo-2,3-metilendioxianilino)-7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxiquinolina y morfolina, y la mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC durante 12 horas. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,96 (m, 2H), 2,4-2,55 (m, 6H), 3,56 (s, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 6,09 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,55 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 541 y 543.

La 4-(4-bromo-2,3-metilendioxianilino)-7-(3-cloro-propoxi)-3-ciano-6-metoxiquinolina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió N-bromosuccimida (0,23 g) a una disolución de 2,3-metilendioxianilina (0,17 g) en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando mezclas cada vez más polares de hexano y cloruro de metileno como eluyente. De este modo, se obtuvo 4-bromo-2,3-metilendioxianilina como un sólido (0,14 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 5,04 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,02 (d, 1H), 6,7 (d, 1H).

Una mezcla de 4-bromo-2,3-metilendioxianilina (0,91 g), 4-cloro-7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxiquinolina (1,2 g) y 1-propanol (20 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 7 horas. El sólido resultante se aisló y se lavó con éter dietílico. De este modo se obtuvo 4-(4-bromo-2,3-metilendioxianilino)-7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxiquinolina como un sólido (1,45 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,28 (m, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,31 (t, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,95 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 490.

[26] Los agentes reaccionantes fueron 7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina y 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina. Además, se usó 2-metoxietanol en lugar de DMF, y la mezcla de reacción se calentó hasta 110ºC durante 12 horas. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,48 (s, 9H), 2,1 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 2,83 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,61-6,88 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,64 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 562.

[27] Los agentes reaccionantes fueron la sal de hidrocloruro de 7-(4-clorobutoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina y 1-metilpiperazina. Además, se usó 1-propanol en lugar de DMF, y la mezcla de reacción se calentó hasta 90ºC durante 18 horas. El producto de reacción se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (4 M, 1 ml). El sólido resultante se aisló y se lavó con éter dietílico. De ese

modo, el producto se obtuvo como una sal de dihidrocloruro, y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,9-1,95 (m, 4H), 2,81 (br s, 3H), 3,2-3,8 (m, 10H), 4,02 (s, 3H), 4,22 (br s, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,93-7,01 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,28 (br s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 490.

La sal de hidrocloruro de 7-(4-clorobutoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina, usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 4-cloro-7-(4-clorobutoxi)-3-ciano-6-metoxiquinolina (*J. Medicinal Chemistry. 2001*, 44, *3965-3977*; 1,0 g), 2,3-metilendioxianilina (0,46 g) y 1-propanol (25 ml) se agitó y se calentó hasta 100ºC durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el precipitado se aisló y se lavó por turnos con 1-propanol frío (25 ml) y éter dietílico (2 x 25 ml). El sólido se secó a vacío. De este modo, se obtuvo el material de partida requerido (1,3 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,9-1,98 (m, 4H), 3,74 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 11,11 (br s, 1H).

[28] Los agentes reaccionantes fueron la sal de hidrocloruro de 7-(4-clorobutoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina y 1-acetilpiperazina. Además, se usó 1-propanol en lugar de DMF, y la mezcla de reacción se calentó hasta 90ºC durante 18 horas. El producto de reacción se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 1 ml). El sólido resultante se aisló y se lavó con éter dietílico. De ese modo, el producto se obtuvo como una sal de dihidrocloruro, y dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,88-1,95 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 2,8-3,22 (m, 5H), 3,4-3,64 (m, 3H), 3,91-4,06 (m, 4H), 4,22 (br s, 2H), 4,37-4,42 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 6,92-7,02 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 11,21 (br s, 1H), 11,43 (br s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 518.

[29] Se usó 1,2,3,6-tetrahidropiridina como el agente reaccionante heterocíclico. Además, se usó 2-metoxietanol en lugar de DMF, y la mezcla de reacción se calentó hasta 90ºC durante 5 horas. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,97 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,21 (t, 2H), 5,68 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,92 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,49 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 459.

[30] Se usó 2-metoxietanol en lugar de DMF, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100ºC durante 2 horas. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,74 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,7 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 5,66 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 473.

[31] Se usó 2,5-dimetilpirrol como el agente reaccionante heterocíclico. Además, se usó 2-metoxietanol en lugar de DMF, y la mezcla de reacción se calentó hasta 95ºC durante 12 horas. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,16-2,32 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 4,04 (t, 2H), 4,14 (t , 2H), 5,77 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,63 (m, 2H), 6,76 (d ,1H), 6,86 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 471.

[32] Se usó 2,5-dimetil-3-pirrolina como el agente reaccionante heterocíclico, obteniéndose el material comercialmente como una mezcla de isómeros cis y trans basándose en la relación estereoquímica de los grupos metilo. Se usó 2-metoxietanol en lugar de DMF, y la mezcla de reacción se calentó hasta 95ºC durante 12 horas. Se obtuvieron dos productos isoméricos, basándose en la relación estereoquímica de los grupos metilo. Los isómeros se separaron durante la etapa de purificación cromatográfica, y dieron los siguientes datos caracterizantes;

Isómero 1: Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,16 (d, 6H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,63 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 471.

Isómero 2: Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,16 (br s, 6H), 2,08-2,13 (br s, 2H), 2,91 (br s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,9 (br s, 2H), 4,27 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,62-6,88 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 471.

[33] Los agentes reaccionantes fueron 7-[(2R)-3-cloro-2-fluoropropoxi]-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina y 1,2,3,6-tetrahidropiridina. Además, se usó 2-metoxietanol en lugar de DMF, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100ºC durante 12 horas. El producto de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y una disolución 7 M de amoníaco en metanol. El material así obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 1 ml). El sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar el producto requerido como una sal de dihidrocloruro, que dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,18-3,96 (m, 8H), 4,05 (s, 3H), 4,46-4,63 (m, 2H), 5,68-6,0 (m, 3H), 6,07 (s, 2H), 6,92-7,02 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,28 (br s, 2H); Espectro de masas: $M+H^+$ 477.

La 7-[(2R)-3-cloro-2-fluoropropoxi]-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió tetracloruro de carbono (0,26 ml) a una mezcla de (2S)-3-benciloxi-2-fluoropropan-1-ol (*J. Org. Chem.*, 1997, 62, 7546-7547; 0,44 g), trifenilfosfina (0,69 g) y cloruro de metileno (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una porción adicional de trifenilfosfina (0,3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 9:1 de hexano y acetato de etilo. De este modo se obtuvo cloruro de (2R)-3-benciloxi-2-fluoropropilo como un aceite (0,4 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,66-3.81 (m, 4H), 4,55-4,62 (m, 2H), 4,71-4,87 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H).

Una disolución de cloruro (2R)-3-benciloxi-2-fluoropropilo (0,65 g) en cloruro de metileno (15 ml) se enfrió hasta -78ºC, y se añadió tricloruro de boro (disolución 1 M en cloruro de metileno; 4,8 ml). La mezcla se agitó a -78ºC durante 3 horas. La mezcla se vertió en una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (50 ml), y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró mediante evaporación hasta un volumen de aproximadamente 20 ml. De este modo, se obtuvo una disolución de (2R)-3-cloro-2-fluoropropan-1-ol que se usó sin purificación adicional.

Se añadieron, por turnos, trifenilfosfina (1 g) y 4-cloro-3-ciano-7-hidroxi-6-metoxiquinolina (0,83 g) a la disolución de (2R)-3-cloro-2-fluoropropan-1-ol en cloruro de metileno. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua y se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 1:1 de isohexano y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 4-cloro-7-[(2R)-3-cloro-2-fluoropropoxi]-3-ciano-6-metoxiquinolina (0,66 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 4,02 (s, 3H), 3,9-4,12 (m, 2H), 4,42-4,64 (m, 2H), 5,09-5,31 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H).

Una mezcla de 4-cloro-7-[(2R)-3-cloro-2-fluoropropoxi]-3-ciano-6-metoxiquinolina (0,27 g), 2,3-metilendioxianilina (0,13 g) y 1-propanol se agitó y se calentó hasta 90ºC durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El precipitado se aisló y se lavó, por turnos, con 1-propanol frío (10 ml) y con éter dietílico (2 x 10 ml). De ese modo, se obtuvo 7-[(2R)-3-cloro-2-fluoropropoxi]-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino) quinolina (0,26 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 4,01 (s, 3H), 3,93-4,14 (m, 2H), 4,38-4,58 (m, 2H), 5,14-5,32 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 6,92-7,01 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 11,09 (br s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 430.

[34] Los agentes reaccionantes fueron 7-[(2R)-3-cloro-2-fluoropropoxi]-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina y morfolina. Además, se usó 2-metoxietanol en lugar de DMF, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100ºC durante 12 horas. El producto de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y una disolución 7 M de amoníaco en metanol. El material así obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 1 ml). El sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar el producto requerido como una sal de dihidrocloruro, que dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,25-3,37 (m, 4H), 3,52-3,72 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,40-4,65 (m, 2H), 5,55-5,81 (m, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,88-6,96 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,69 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 481.

[35] Los agentes reaccionantes fueron 7-(3-cloropropoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-[4-(2-metoxietil)-2,3-metilendioxianilino]quinolina (descrita como en el Ejemplo 10(26) más abajo) y morfolina. El producto de la reacción se trató con una disolución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar el producto requerido como una sal de dihidrocloruro, que dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de masas: $M-H^-$ 519.

Ejemplo 5

3-ciano-7-hidroxi-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina

Una mezcla de 4-cloro-3-ciano-7-hidroxi-6-metoxiquinolina (5 g), 2,3-metilendioxianilina (3,07 g) y propanol (100 ml) se agitó y se calentó hasta 115ºC durante 18 horas. El precipitado resultante se aisló, se lavó por turnos con propanol y éter dietílico, y se secó a vacío. De ese modo, se obtuvo el compuesto del título (5,51 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,99 (s, 3H), 6,06 (s, 2H), 6,93-7,0 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 336.

Ejemplo 6

3-ciano-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina

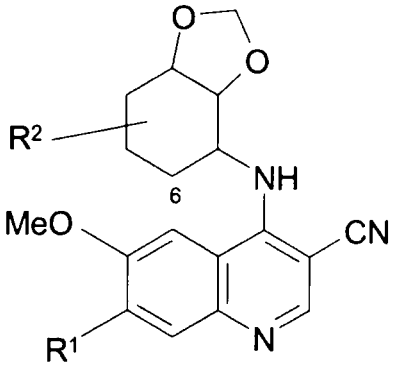
Una mezcla de 3-ciano-7-hidroxi-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina (0,2 g), 2-bromoetil-metil-éter (0,09 g), carbonato de potasio (0,22 g) y DMA (5 ml) se agitó y se calentó hasta 60ºC durante 3 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó por turnos con agua, con una disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y acetato de etilo. El material así obtenido se disolvió en éter dietílico, y se añadió una disolución

de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 2 ml). El sólido resultante se lavó con éter dietílico. De este modo, se obtuvo el compuesto del título sólido como una sal de monohidrocloruro (0,135 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,32 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,28 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,96 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,94 (s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 392.

Ejemplo 7

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6, se hizo reaccionar la 3-ciano-7-hidroxiquinolina apropiada con el haluro de alquilo apropiado para dar los compuestos descritos en la Tabla II.

TABLA II



Compuesto n° y nota	R^1	R^2
[1]	2-(2-hidroxietoxi)etoxi	hidrógeno
[2]	2-hidroxietoxi	hidrógeno

Notas

[1] Se usó 2-(2-cloroetoxi)etanol como el haluro de alquilo, y la mezcla de reacción se calentó hasta 60ºC durante 18 horas. Sin embargo, a diferencia del Ejemplo 6, el producto no se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico, y, en consecuencia, el producto se obtuvo como una base libre. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,51 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,28 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,8-6,91 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,5 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 424.

[2] Se usó 2-cloroetanol como el haluro de alquilo. El producto se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. La sal de monohidrocloruro así obtenida dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,81 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,96 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,94 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 380.

Ejemplo 8

7-(3-bromopropoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,29 g) a una suspensión agitada de 3-ciano-7-hidroxi-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina (0,4 g), 3-bromopropanol (0,25 g), trifenilfosfina (0,44 g) y cloruro de metileno (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y acetato de etilo como eluyente. La goma así obtenida se trituró con éter dietílico. De este modo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido (0,4 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,32 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,8-6,92 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,42 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 458.

Ejemplo 9

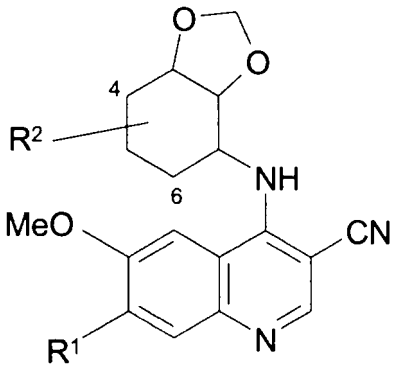
7-(2-bromoetoxi)-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8, se hizo reaccionar 3-ciano-7-hidroxi-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina con 2-bromoetanol para dar el compuesto del título con un rendimiento de 82%; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,88 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,51 (t, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,8-6,93 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,8 (s,1H), 8,42 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 444.

Ejemplo 10

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar la 4-cloro-3-cianoquinolina apropiada con la 2,3-metilendioxianilina apropiada para dar los compuestos descritos en la Tabla 3. Excepto que se establezca de otro modo, cada producto se obtuvo como una base libre.

TABLA III



Compuesto Nº y Nota	R^1	R^2
[1]	metoxi	hidrógeno
[2]	metoxi	6-cloro
[3]	metoxi	6-bromo
[4]	3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi	6-fluoro
[5]	3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi	5-bromo
[6]	3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi	4-bromo

Compuesto Nº y Nota	R^1	R^2
[7]	3-morfolinopropoxi	hidrógeno
[8]	(2S)-2-fluoro-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi	hidrógeno
[9]	metoxi	4-yodo
[10]	metoxi	4-yodo-6-cloro
[11]	metoxi	6-yodo
[12]	metoxi	4-bromo
[13]	metoxi	5-bromo
[14]	metoxi	5-fluoro
[15]	metoxi	4-hidroximetilo
[16]	metoxi	4-metilo
[17]	metoxi	4-bencilo
[18]	metoxi	4-metiltio
[19]	3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi	4-yodo
[20]	metoxi	4-(2-metoxietilo)
[21]	metoxi	4-morfolinometilo
[22]	metoxi	4-dimetilaminometilo
[23]	metoxi	4-oxazol-5-ilo
[24]	3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi	4-(2-metoxietilo)
[25]	3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-tiazin-4-il)propoxi	4-(2-metoxietilo)
[26]	3-cloropropoxi	4-(2-metoxietilo)
[27]	metoxi	5-metilo
[28]	metoxi	5-metoximetilo

Notas

[1] Se usó 4-cloro-3-ciano-6,7-dimetoxiquinolina (Solicitud de Patente Internacional WO 98/43960) como material de partida. El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 4,02 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 6,12 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,15 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 350.

[2] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 4,04 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 6,2 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 384 y 386.

[3] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 4,03 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 6,2 (s, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 428 y 430.

La 6-bromo-2,3-metilendioxianilina, usada como material de partida, se preparó a partir de 5-bromo-1,3-benzodioxol (Aldrich Chemical Company) usando procedimientos análogos a los descritos en la parte del Ejemplo 1 anterior que se refiere a la preparación de 6-cloro-2,3-metilendioxianilina. De este modo, se obtuvo por turnos: ácido 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carboxílico; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 6,15 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,1 (d,

1H); Espectro de masas: $[M-H]^-$ 243; N-(5-bromo-1,3-benzodioxol-4-il)carbamato de terc-butilo; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,45 (s, 9H), 6,1 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 8,70 (s, 1H); y 6-bromo-2,3-metilendioxianilina; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 5,05 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,9 (d, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 216 y 218.

[4] El producto de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y una disolución saturada de amoníaco metanólico. El material así obtenido se disolvió en éter dietílico, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 2 ml). El sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar el producto requerido como una sal de dihidrocloruro, que dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,12 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,27-3,88 (m, 10H), 4,0 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,97 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 494.

La 6-fluoro-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de diisopropilamina (4,92 ml) y THF (100 ml) se enfrió hasta -78ºC y se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en THF, 14 ml). La mezcla se agitó a -70ºC durante 30 minutos. Se añadió gota a gota 4-fluoro-1,2-dimetoxibenceno (5 g), y la mezcla de reacción se agitó a -70ºC durante 20 minutos. Se burbujeó dióxido de carbono gaseoso seco en la mezcla de reacción, durante 15 minutos. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante otra hora. Se añadió agua, y se evaporó el disolvente orgánico. El residuo se acidificó hasta pH 2 mediante adición de disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con una mezcla de éter dietílico y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporo. El sólido así obtenido se lavó con pentano, y se secó a vacío. De este modo se obtuvo ácido 6-fluoro-2,3-dimetoxibenzoico (3,4 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,0 (t, 1H), 7,15 (m, 1H).

Una mezcla de ácido 6-fluoro-2,3-dimetoxibenzoico (14 g), ácido bromhídrico acuoso concentrado (47%, 230 ml) y ácido acético (200 ml) se agitó y se calentó hasta 140ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y son salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar ácido 6-fluoro-2,3-dihidroxibenzoico (9,3 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 6,55 (t, 1H), 6,9 (m, 1H), 9,3 (br s, 2H).

Se añadió cloruro tionilo (6 ml) gota a gota a una disolución de ácido 6-fluoro-2,3-dihidroxibenzoico (9,3 g) en metanol (80 ml), que se había enfriado hasta 0ºC. La mezcla resultante se agitó, se calentó hasta 60ºC durante 24 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con mezclas cada vez más polares de éter de petróleo (p.e. 40-60ºC) y acetato de etilo como eluyente. De este modo, se obtuvo 6-fluoro-2,3-dihidroxibenzoato de metilo (7,2 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 4,0 (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 6,5 (t, 1H), 7,0 (m, 1H).

Se añadió fluoruro de potasio (11,2 g) a una disolución de 6-fluoro-2,3-dihidroxibenzoato de metilo (7,2 g) en DMF (110 ml), y la mezcla se agitó y se calentó hasta 100ºC durante 15 minutos. Se añadió diyodometano (3,43 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a 100ºC durante 75 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de éter de petróleo (p.e. 40-60ºC) y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 6-fluoro-2,3-metilendioxibenzoato de metilo (4,5 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,85 (s, 3H), 6,2 (s, 2H), 6,8 (m, 1H), 7,15 (m, 1H).

Una suspensión del material así obtenido, una disolución acuosa 2N de hidróxido potásico (23 ml) y metanol (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se disolvió en agua, y la disolución se acidificó hasta pH 2 mediante adición de ácido clorhídrico acuoso 6 N. El precipitado resultante se aisló, se lavó con agua y se secó toda la noche a vacío sobre pentóxido de fósforo. De este modo, se obtuvo ácido 6-fluoro-2,3-metilendioxibenzoico (4 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 6,15 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,05 (m, 1H).

El material así obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (60 ml), y se añadieron por turnos terc-butanol anhidro (17 ml), azida difenilfosforílica (5 ml) y trietilamina (3,8 ml). La mezcla resultante se agitó y se calentó hasta 100ºC durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico. La fase orgánica se lavó por turnos con agua, con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. De este modo, se obtuvo N-(5-fluoro-1,3-benzodioxol-4-il)carbamato de terc-butilo (4,5 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,5 (s, 9H), 5,95 (br s, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,55 (m, 2H).

Una mezcla de una porción (2,5 g) del material así obtenido, ácido trifluoroacético (15 ml) y cloruro de metileno (55 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. De este modo, se obtuvo 6-fluoro-2,3-metilendioxianilina (1,1 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 5,0 (br s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,15 (m, 1H), 6,55 (m, 1H).

[5] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,1 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 8H), 2,55 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,63 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 554 y 556.

La 5-bromo-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de ácido 6-bromo-1,3-benzodioxol-4-carboxílico [*Khim. Geterotsikl. Soedin* 1979, 9, 1183-8 (Chemical Abstracts 92, 94280); 0,92 g], azida difenilfosforílica (1,08 g), terc-butanol (3 ml), trietilamina (0,34 g) y tolueno (15 ml) se agitó y se calentó a 100ºC durante 4 horas. La mezcla resultante se evaporó, y el residuo se repartió entre metil-terc-butil-éter y una disolución acuosa al 5% de ácido acético. La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 5:1 de isohexano y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo N-(6-bromo-1,3-benzodioxol-4-il)carbamato de terc-butilo (0,6 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,52 (s, 9H), 5,95 (s, 2H), 6,39 (br s, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,73 (br s, 1H).

Una mezcla del material así obtenido, ácido trifluoroacético (3 ml) y cloruro de metileno (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre metil-terc-butil-éter y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 4:1 de isohexano y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 5-bromo-2,3-metilendioxianilina (0,318 g) como un sólido incoloro; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,6 (br s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,27 (m, 2H).

[6] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,96 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,25-2,5 (m, 10H), 3,94 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 6,09 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,52 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 554 y 556.

[7] Se usó 4-cloro-3-ciano-6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinolina (Solicitud de Patente Internacional WO 00/68201, página 52) como material de partida. El producto de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y metanol. El material así obtenido se disolvió en éter dietílico, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M). El sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar el producto requerido como una sal de dihidrocloruro, la cual dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,26-2,37 (m, 2H), 3,04-3,16 (m, 2H), 3,26-3,34 (t, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,72-3,87 (m, 2H), 3,94-4,03 (m, 5H), 4,31 (t, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,94-6,99 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,96 (s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 461.

[8] La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 horas. El producto de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y una disolución 7 M de amoníaco en metanol. El material así obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 M, 1 ml). El sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar el producto requerido como una sal de dihidrocloruro, que dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,81 (s, 3H), 3,0-3,63 (m, 10H), 4,05 (s, 3H), 4,42-4,57 (m, 2H), 5,39-5,52 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,96-7,1 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 11,30 (br s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 494.

La 4-cloro-3-ciano-7-[(2S)-2-fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinolina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de cloruro de (2R)-3-benciloxi-2-fluoropropilo (0,4 g), 1-metilpiperazina (2,2 ml) y 2-metoxietanol (5 ml) se agitó y se calentó hasta 80ºC durante 12 horas, y después hasta 110ºC durante 6 horas. La mezcla resultante se vertió en una mezcla de agua (50 ml) y en una disolución saturada acuosa de cloruro sódico (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y una disolución 7 N de amoníaco. De este modo, se obtuvo bencil-(2S)-2-fluoro-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil-éter como un aceite (0,27 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,28 (s, 3H), 2,33-2,75 (m, 10H), 3,61-3,68 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,73-4,91 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H).

El material así obtenido se disolvió en metanol (10 ml), y se añadieron paladio al 10% sobre carbón (0,77 g) y formiato de amonio (0,65 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadió una porción adicional de formiato de amonio (0,7 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se evaporó, y el producto bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y una disolución 7 N de amoníaco. De este modo, se obtuvo (2S)-2-fluoro-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ol como un aceite (0,082 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,28 (s, 3H), 2,3-2,71 (m, 8H), 2,74 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,84 (t, 1H), 3,89 (d, 1H), 4,59-4,75 (m, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 177.

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8, se hizo reaccionar (2S)-2-fluoro-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ol (0,082 g) con 4-cloro-3-ciano-7-hidroxi-6-metoxiquinolina (0,14 g) para dar 4-cloro-3-ciano-7-[(2S)-2-fluoro-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinolina.

[9] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 6,3 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,83 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 476.

La 4-yodo-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió dicloroyodato de benciltrimetilamonio (2,8 g) en porciones durante 10 minutos a una mezcla agitada de 2,3-metilendioxianilina (1 g), carbonato de calcio (0,95 g), metanol (5 ml) y cloruro de metileno (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua, y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua y con disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de isohexano y cloruro de metileno. De este modo, se obtuvo 4-yodo-2,3-metilendioxianilina como un sólido (1,1 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 5,04 (br s, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,8 (d, 1H).

[10] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 4,0 (s, 6H), 6,18 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 510.

La 6-cloro-4-yodo-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó haciendo reaccionar 6-cloro-2,3-metilendioxianilina y dicloroyodato de benciltrimetilamonio, en una manera análoga a la descrita en la Nota [9] inmediatamente anterior. El material así obtenido dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 6,04 (s, 2H), 7,0 (s, 1H).

[11] El producto de 6-yodo-2,3-metilendioxianilino requerido se obtuvo como la porción principal de una mezcla 4:1, siendo la porción minoritaria el compuesto 4,6-diyodo-2,3-metilendioxianilino. La mezcla de materiales dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,98 (s, 6H), 6,09 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,42 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 476 y 602.

La mezcla 4:1 de 6-yodo-2,3-metilendioxianilina y 4,6-diyodo-2,3-metilendioxianilina, usada como material de partida, se preparó según lo siguiente:

Se añadió dicloroyodato de benciltrimetilamonio (12 g) en porciones durante 20 minutos a una mezcla agitada de 2,3-metilendioxianilina (4 g), carbonato de calcio (3,77 g), metanol (20 ml) y cloruro de metileno (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua, y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de isohexano y cloruro de metileno. De este modo, se obtuvo 4-yodo-2,3-metilendioxianilina (2,7 g) y una mezcla 4:1 (1,6 g) de 4-yodo-2,3-metilendioxianilina y 4,6-diyodo-2,3-metilendioxianilina; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 6,03 (s, 2H), 7,33 (s, 1H).

[12] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,96 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,08 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,5 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 428 y 430.

[13] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,83 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,98 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,9 (br s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,64 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 428 y 430.

[14] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,81 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,3 (m, 1H), 6,5 (m, 1H), 6,64 (br s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 8,65 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 368.

La 5-fluoro-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 5-bromo-2,3-metilendioxianilina (2,0 g), 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (2,09 g), trietilamina (1,96 g) y dicloruro de metileno (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 88 horas. La mezcla resultante se lavó con una disolución acuosa al 5% de dihidrogenofosfato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El aceite así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra, usando isohexano como eluyente. De este modo, se obtuvo N-(5-bromo-2,3-metilendioxifenil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina como un aceite (2,4 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 0,13 (s, 12H), 0,86 (s, 4H), 5,87 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,67 (d, 1H).

Se añadió n-butil-litio (1,6 M en THF, 1,1 ml) a una disolución de N-(5-bromo-2,3-metilendioxifenil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (0,6 g) en THF (10 ml) que se había enfriado hasta -70ºC, y La mezcla se agitó a -70ºC durante 1 hora. Se añadió una disolución de N-fluorobencenosulfonimida (1,0 g) en THF (3 ml), y la mezcla se dejó calentar hasta 0ºC durante 3 horas. La mezcla se agitó a 0ºC durante a otra hora. La mezcla se vertió en una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico enfriada, y se agitó durante 5 minutos y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se basificó con una disolución acuosa al 40% de hidróxido sódico, y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. De este modo, se obtuvo 5-fluoro-2,3-metilendioxianilina como un aceite (0,12 g), que se usó sin purificación adicional.

[15] Los agentes reaccionantes fueron 4-cloro-3-ciano-6,7-dimetoxiquinolina (0,082 g) y 4-terc-butildimetilsililoximetil-2,3-metilendioxianilina (0,1 g), y el producto inicial fue 4-(4-terc-butildimetilsililoximetil-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-6,7-dimetoxiquinolina (0,115 g), que dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 0,1 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 3,71 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 494. Una disolución de ese material (0,38 g), en THF (6 ml), se trató con fluoruro de tetra-n-butilamonio (disolución 1 M en THF; 1,5 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de hexano y acetato de etilo. El producto así obtenido se trituró en éter dietílico. De este modo, se obtuvo el producto requerido como un sólido (0,197 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,92 (d, 6H), 4,48 (d, 2H), 5,2 (t, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,48 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 380.

La 4-terc-butildimetilsililoximetil-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 2,3-dihidroxi-4-nitrobenzaldehído (*J. Med. Chem.*, 1992, 35, 4584-4588; 7,4 g), bromoclorometano (12,7 ml), carbonato de cesio (25,4 g) y DMF (95 ml) se agitó y se calentó hasta 110ºC durante 3 horas. Se añadió una porción adicional de bromoclorometano (6,0 ml), y la mezcla se calentó adicionalmente hasta 110ºC durante 3 horas. Se añadió una tercera porción de bromoclorometano (3,0 ml), y la mezcla se calentó adicionalmente hasta 110ºC durante 1 hora. La mezcla se vertió en disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (500 ml), y se agitó durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (500 ml), y la mezcla se filtró. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 1:1 de isohexano y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 2,3-metilendioxi-4-nitrobenzaldehído como un sólido amarillo (5,3 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 6,49 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 10,10 (br s, 1H).

Se añadió borohidruro de sodio (0,75 g) en porciones a una mezcla enfriada con hielo de 2,3-metilendioxi-4-nitrobenzaldehído (1,3 g) en metanol (35 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa 2N de ácido clorhídrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. De este modo se obtuvo el alcohol 2,3-metilendioxi-4-nitrobencílico como un sólido (0,93 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 4,67 (d, 2H), 5,43 (t, 1H), 6,18 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0,462 g) a una mezcla de alcohol 2,3-metilendioxi-4-nitrobencílico (0,55 g), trietilamina (0,47 g), N,N-dimetilaminopiridina (0,01 g) y DMF (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se evaporó, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa diluida de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de hexano y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo terc-butildimetilsilil-2,3-metilendioxi-4-nitrobencil-éter como un sólido (0,68 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 0,1 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 4,74 (s, 2H), 6,22 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

El material así obtenido se añadió a una mezcla agitada de hidrato de hidrazina (0,36 ml), níquel Raney (dispersión al 50% en agua; 0,18 g) y metanol (24 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de hexano y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 4-terc-butildimetilsililoximetil-2,3-metilendioxianilina como un aceite (0,56 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 0,1 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 3,52 (br s, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,31 (d, 1H), 6,73 (d, 1H).

[16] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,18 (s, 3H), 3,93 (2 s, 6H), 5,97 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 364.

La 4-metil-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de alcohol 2,3-metilendioxi-4-nitrobencílico (0,35 g), isocianato de isopropilo (2 ml), tolueno (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) se calentó hasta 70ºC durante 12 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se trituró en hexano. De este modo, se obtuvo N-isopropilcarbamato de 2,3-metilendioxi-4-nitrobencilo como un sólido (0,37 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,18 (d, 6H), 3,83 (m, 1H), 4,6 (br s, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,59 (d, 1H).

Una mezcla de una porción (0,2 g) del material así obtenido, catalizador de paladio al 10% sobre carbón (0,05 g) y acetato de etilo (5 ml) se agitó en una presión de una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó. De este modo, se obtuvo 4-metil-2,3-metilendioxianilina como un aceite (0,089 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,13 (s, 3H), 3,45 (br s, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,23 (d, 1H), 6,51 (d, 1H).

[17] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,52 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,6 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,28-7,3 (m, 5H), 7,34 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 440.

La 4-bencil-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 4-yodo-2,3-metilendioxianilina (3,0 g), 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (2,57 g), trietilamina (2,33 g) y dicloruro de metileno (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 88 horas. La mezcla resultante se evaporó. Se añadió isohexano al residuo, y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra, usando isohexano como eluyente. De este modo se obtuvo N-(4-yodo-2,3-metilendioxifenil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina como un sólido (2,85 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 0,1 (s, 12H), 0,82 (s, 4H), 5,9 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,98 (d, 1H).

Se añadió n-butil-litio (1,6 M en THF, 1,35 ml) a una disolución de N-(4-yodo-2,3-metilendioxifenil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (0,8 g) en THF (12 ml), que se había enfriado hasta -70ºC, y La mezcla se agitó a -70ºC durante 30 minutos. Se añadió benzaldehído (0,23 g), y la mezcla se agitó a -70ºC durante 2 horas, y después se dejó calentar hasta 0ºC. La mezcla resultante se vertió en una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico enfriada, y se agitó durante 5 minutos y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se basificó con una disolución acuosa al 40% de hidróxido sódico, y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El material así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 1:4 de isohexano y terc-butil-metil-éter. De este modo, se obtuvo 4-(a-hidroxibencil)-2,3-metilendioxianilina como un aceite (0,213 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,4 (s, 1H), 3,54 (br s, 2H), 5,9 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,4 (d, 2H).

Una mezcla del material así obtenido, catalizador de paladio al 10% sobre carbón (0,02 g) y etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en una presión de una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtró, y el residuo se evaporó. De este modo, se obtuvo 4-bencil-2,3-metilendioxianilina como un aceite incoloro (0,137 g); Espectro de masas: $M+H^+$ 228.

[18] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,48 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,0 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 396.

La 4-metiltio-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexano, 1,28 ml), durante 10 minutos, a una disolución de N-(4-yodo-2,3-metilendioxifenil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (0,75 g) en THF (25 ml), que se había enfriado hasta -78ºC, y la mezcla se agitó a -78ºC durante 25 minutos. Se añadió disulfuro de dimetilo (0,288 g), y la mezcla se agitó a -78ºC durante 3 horas. La mezcla resultante se dejó calentar hasta 0ºC. Se añadió una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (25 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se basificó hasta pH 11 mediante adición de una disolución acuosa concentrada de hidróxido sódico, y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El material así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice de fase inversa, usando como eluyente un gradiente cada vez menos polar de acetonitrilo en agua (más ácido trifluoroacético al 0,1%). De este modo, se obtuvo 4-metiltio-2,3-metilendioxianilina como un aceite, que cristalizó al dejar reposar (0,13 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,38 (s, 3H), 3,59 (br s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,74 (d, 1H).

[19] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,25-2,5 (m, 10H), 3,94 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,54 (s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 600.

La 4-cloro-3-ciano-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió gota a gota una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (12,1 ml) en cloruro de metileno (50 ml), durante 30 minutos, a una mezcla agitada de 4-cloro-3-ciano-7-hidroxi-6-metoxiquinolina (12 g), 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (9,7 g), trifenilfosfina (16,1 g) y dicloruro de metileno (200 ml), que se había enfriado hasta 5ºC. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y después se agitó durante 1 hora. Se añadieron porciones adicionales de azodicarboxilato de diisopropilo (1,2 ml) y de trifenilfosfina (1,6 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla se vertió en agua, y la capa orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El material así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y metanol. De este modo, se obtuvo el material de partida requerido como un sólido (14,5 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,95 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,24-2,5 (m, 10H), 4,0 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,95 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 375 y 377.

[20] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,88 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 408.

La 4-(2-metoxietil)-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió terc-butóxido potasio (disolución 1 M en THF; 1,35 ml) a una mezcla de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (0,42 g) y THF (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió una disolución de 2,3-metilendioxi-4-nitrobenzaldehído (0,12 g) en THF (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 4-(2-metoxietenil)-2,3-metilendioxi-1-nitrobenceno como un sólido (0,108 g) en forma de una mezcla 2,7:1 de isómeros Z y E; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,77 (s, 3H), 5,72 (d, 1H), 6,24 (s, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,56 (d, 1H).

Una mezcla del material así obtenido, paladio al 10% sobre carbón (0,02 g) y acetato de etilo (4 ml) se agitó en una presión de una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de hexano y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 4-(2-metoxietil)-2,3-metilendioxianilina como un aceite (0,05 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,78 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,48 (br s, 2H), 3,57 (t, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,54 (d, 1H).

[21] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,49 (t, 4H), 3,5 (s, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 447.

La 2,3-metilendioxi-4-morfolinometilanilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,06 g) a una mezcla agitada de 2,3-metilendioxi-4-nitrobenzaldehído (0,7 g), morfolina (0,34 g), ácido acético (0,23 ml) y THF (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y una disolución saturada de amoníaco metanólico. De este modo, se obtuvo 2,3-metilendioxi-4-morfolinometil-1-nitrobenceno como un sólido (0,62 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,5 (t, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,72 (t, 4H), 6,22 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,59 (d, 1H).

Se añadió 2,3-metilendioxi-4-morfolinometil-1-nitrobenceno (0,1 g) a mezcla agitada de níquel Raney (50% en agua, 0,03 g), hidrato de hidrazina (0,074 g) y metanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 2,3-metilendioxi-4-morfolinometilanilina (0,085 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,49 (t, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,71 (t, 4H), 5,95 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,66 (d, 1H).

[22] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,26 (s, 6H), 3,46 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 5,97 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 405.

La 4-dimetilaminometil-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó a partir de 2,3-metilendioxi-4-nitrobenzaldehído y dimetilamina, usando procedimientos análogos a los descritos en la Nota [21] inmediatamente anterior. El material de partida requerido dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,24 (s, 6H), 3,35 (s, 2H), 3,51 (br s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,60 (d, 1H).

[23] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,98 (s, 6H), 6,17 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,5 (d, 2H), 9,64 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 417.

La 2,3-metilendioxi-4-oxazol-5-ilanilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 2,3-metilendioxi-4-nitrobenzaldehído (0,1 g), isocianuro de tosilmetilo (0,109 g), carbonato de potasio (0,078 g) y metanol (5 ml) se agitó y se calentó hasta 50ºC durante 1 hora. La mezcla se repartió entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. De este modo, se obtuvo 2,3-metilendioxi-4-oxazol-5-il-1-nitrobenceno como un sólido (0,13 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 6,48 (s, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,63 (s, 1H).

Una mezcla del material así obtenido, paladio al 10% sobre carbón (0,03 g), metanol (1 ml) y acetato de etilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente en una presión de una atmósfera de hidrógeno, durante 12 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó. De este modo, se obtuvo 2,3-metilendioxi-4-oxazol-5-ilanilina como un sólido (0,048 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 5,18 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,35 (d,1H), 6,93 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

[24] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,96 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,4-2,72 (m, 10H), 2,79 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,19 (t, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,79 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 532.

[25] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,98 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,93 (br s, 4H), 3,1 (br s, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,03 (t, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,81 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 569.

La 4-cloro-3-ciano-7-[3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-tiazin-4-il)propoxi]-6-metoxiquinolina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 3-aminopropan-1-ol (0,65 ml) y divinilsulfona (1 g) se calentó a 110ºC durante 45 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 19:1 cloruro de metileno y metanol. De este modo, se obtuvo 4-(3-hidroxipropil)-1,1-dioxotetrahidro-4H-tiazina (0,8 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,7-1,8 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,06 (br s, 8H), 3,25 (s, 1H), 3,78 (t, 2H); Espectro de masas: $M+H^+$ 194.

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (1,72 g) gota a gota a una suspensión de 4-cloro-3-ciano-7-hidroxi-6-metoxiquinolina (1 g), 4-(3-hidroxipropil)-1,1-dioxotetrahidro-4H-tiazina (1,23 g), trifenilfosfina (1,45 g) y cloruro de metileno (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se lavó con agua y con una disolución de salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno, acetato de etilo y una disolución saturada de amoníaco metanólico, como eluyente. El material así obtenido se trituró en éter dietílico. De este modo, se obtuvo 4-cloro-3-ciano-7-[3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-tiazin-4-il)propoxi]-6-metoxiquinolina (0,15 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,96 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,88-2,93 (m, 4H), 3,07-3,12 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,96 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 410.

[26] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,25 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,42 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 470.

[27] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,25 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 5,9 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,78 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 8,6 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 364.

La 5-metil-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió gota a gota n-butil-litio (1,6 M en hexano; 1,1 ml) a una disolución de N-(5-bromo-2,3-metilendioxifenil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (0,6 g) en THF (12 ml), que se había enfriado hasta -70ºC, y la mezcla se agitó a -70ºC durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (0,285 g), y la mezcla se agitó y se dejó calentar hasta 0ºC durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 5 minutos. La mezcla se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se basificó mediante adición de disolución acuosa al 40% de hidróxido sódico, y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El material así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice de fase inversa, usando como eluyente mezclas cada vez menos polares de acetonitrilo y una disolución al 1% de ácido trifluoroacético en agua. De este modo, se obtuvo 5-metil-2,3-metilendioxianilina (0,086 g) como un aceite incoloro; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 2,2 (s, 3H), 3,08 (br s, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,18 (d, 1H).

[28] El producto dio los siguientes datos caracterizantes; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,32 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 394.

La 5-metoximetil-2,3-metilendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexano; 1,1 ml) gota a gota a una disolución de N-(5-bromo-2,3-metilendioxifenil)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (0,6 g) en THF (12 ml), que se había enfriado hasta -70ºC, y la mezcla se agitó a -70ºC durante 1 hora. Se añadió bromometil-metil-éter (0,314 g), y la mezcla se agitó y se dejó calentar hasta 0ºC durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 5 minutos. La mezcla se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se basificó mediante adición de disolución acuosa al 40% de hidróxido sódico, y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El material así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 4:1 de terc-butil-metil-éter e isohexano. De este modo, se obtuvo 5-metoximetil-2,3-metilendioxianilina (0,163 g) como un aceite incoloro; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,34 (s, 3H), 3,58 (br s, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,31 (d, 1H), 6,34 (d, 1H).

Ejemplo 11

3-ciano-7-[(2R)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi]-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina

Una mezcla de 3-ciano-7-[(2R)-2,3-epoxipropoxi]-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina (0,1 g), morfolina (0,11 g) y propanol (5 ml) se agitó y se calentó hasta 80ºC durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó, y

el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y metanol. El material así obtenido se trituró en éter dietílico para dar el compuesto del título (0,04 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,35-2,52 (m, 6H), 3,56 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,0-4,1 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,9 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,9-6,92 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 477.

La 3-ciano-7-[(2R)-2,3-epoxipropoxi]-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió tosilato de (2R)-(-)-glicidilo (0,52 g) a una mezcla de 3-ciano-7-hidroxi-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina (0,67 g), carbonato potásico (0,87 g) y DMA (15 ml), y la mezcla se agitó y se calentó hasta 60ºC durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó, y el residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lavó con agua y con disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y metanol. De este modo, se obtuvo 3-ciano-7-[(2R)-2,3-epoxipropoxi]-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina como un sólido (0,3 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,75 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,8-6,92 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,51 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 392.

Ejemplo 12

7-[(2R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-hidroxipropoxi]-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 11, se hizo reaccionar la 3-ciano-7-[(2R)-2,3-epoxipropoxi]-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina con 1-acetilpiperazina para dar el compuesto del título con un rendimiento de 35%; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,96 (s, 3H), 2,34-2,54 (m, 6H), 3,35-3,45 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,0-4,1 (m, 2H), 4,13-4,21 (m, 1H), 4,94 (d, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,80-6,92 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,49 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 520.

Ejemplo 13

3-ciano-7-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxipropoxi]-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina

Una mezcla de 3-ciano-7-[(2R)-2,3-epoxipropoxi]-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)quinolina (0,1 g), una disolución de metóxido sódico metanólico (25%, 1 ml) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua y con disolución saturada de salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y metanol. La goma resultante se trituró en éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido (0,035 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,29 (s, 3H), 3,32-3,49 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,98-4,17 (m, 3H), 5,15 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,89-6,92 (m, 3H), 7,3 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 424.

Ejemplo 14

3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxifenoxi)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina

Se añadió carbonato potásico (0,055 g) a una disolución de 2,3-metilendioxifenol (0,041 g) en DMF (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 4-cloro-3-ciano-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina (0,1 g), y la mezcla se agitó y se calentó hasta 95ºC durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando inicialmente como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y metanol, seguido de mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y una disolución saturada de amoníaco metanólico. De este modo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido (0,069 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,3-2,4 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,2-4,0 (m, 8H), 3,5 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,4 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,8 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 477.

La 4-cloro-3-ciano-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 3-bromopropanol (20 ml), N-metilpiperazina (29 ml), carbonato potásico (83 g) y etanol (200 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se trituró en éter dietílico. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante destilación a alrededor de 60-70ºC a una presión de alrededor de 0,2 mm Hg, para dar 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (17 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,72 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,2-2,8 (m, 8H), 2,6 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 5,3 (br s, 1H).

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,25 g) gota a gota a una suspensión de 4-cloro-3-ciano-7-hidroxi-6-metoxiquinolina (0,2 g), 1-(3-hidroxipropil)-4-metilpiperazina (0,202 g), trifenilfosfina (0,447 g) y cloruro de metileno

(5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando inicialmente como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y acetato de etilo, seguido de mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno, acetato de etilo y una disolución saturada de amoníaco metanólico. El material así obtenido se trituró en éter dietílico. El sólido resultante se aisló y se secó a vacío para dar el material de partida requerido (0,15 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 1,95-2,05 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,25-2,5 (m, 10H), 4,05 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 9,0 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 375 y 377.

El 2,3-metilendioxifenol usado como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (70% puro; 10,3 g) a una disolución de 2,3-metilendioxibenzaldehído (3 g) en cloroformo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La fase orgánica se lavó por turnos con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, con agua y con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Una mezcla del material así obtenido, ácido clorhídrico acuoso 6 N (90 ml) y metanol (90 ml) se agitó y se calentó hasta 80ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró por evaporación del grueso del disolvente. El residuo se repartió entre cloruro de metileno y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 9:1 de éter de petróleo (p.e. 40-60ºC) y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 2,3-metilendioxifenol como un sólido (1,7 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 4,85 (br s, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,75 (t, 1H).

Ejemplo 15

4-(6-bromo-2,3-metilendioxifenoxi)-3-ciano-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 14, se hizo reaccionar 4-cloro-3-ciano-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina con 6-bromo-2,3-metilendioxifenol para dar el compuesto del título como un sólido, con un rendimiento de 52%; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$ y CF_3CO_2D) 2,25-2,4 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,2-4,0 (m, 8H), 3,48 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 8,9 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 555 y 557.

El 6-bromo-2,3-metilendioxifenol usado como material de partida se preparó según lo siguiente:

Se añadió una disolución de bromo (0,074 ml) en cloroformo (2 ml), gota a gota, a una mezcla agitada de 2,3-metilendioxifenol (0,2 g), trifluoroacetato de plata (0,32 g) y cloroformo (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado adsorbió sobre sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente una mezcla 9:1 de éter de petróleo (p.e. 40-60ºC) y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo el material deseado (0,217 g) como un sólido; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 5,35 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 6,4 (d, 1H), 6,95 (d, 1H); Espectro de masas: $[M-H]^-$ 215 y 217.

Ejemplo 16

3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinolina

Una mezcla de 7-[3-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)propoxi]-3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxianilino)-quinolina (0,2 g) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se evaporó, y el residuo se repartió entre cloruro de metileno y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se trituró en una mezcla 1:1 de éter dietílico e isohexano. De este modo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido (0,076 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,93 (m, 2H), 2,4-2,64 (m, 6H), 3,1 (s, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,8-6,95 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,53 (br s, 1H), 9,54 (s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 460.

Ejemplo 17

3-ciano-4-(6-ciano-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina

Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,039 g) a una mezcla de una mezcla 4:1 (0,25 g) de 3-ciano-4-(6-yodo-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina y 3-ciano-4-(4,6-diyodo-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxi-quinolina (Ejemplo 10, Nota [11]), cianuro de cinc (0,092 g), difenilfosfinoferroceno (0,046 g), polvo de cinc (0,017 g) y DMA (15 ml), y la mezcla resultante se agitó y se calentó hasta 110ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de hexano y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo por turnos:

3-ciano-4-(6-ciano-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina como un sólido (0,082 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,96 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,17 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,5 (br s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 375; y

3-ciano-4-(4,6-diciano-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina como un sólido (0,012 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,89 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,24 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,8 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 11,7 (br s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 400.

Ejemplo 18

3-ciano-4-(4-ciano-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina

Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,0073 g) a una mezcla de 3-ciano-4-(4-yodo-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina (0,05 g), cianuro de cinc (0,015 g), difenilfosfinoferroceno (0,009 g), polvo de cinc (0,0035 g) y DMA (2 ml), y la mezcla resultante se agitó y se calentó hasta 110ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando como eluyente mezclas cada vez más polares de hexano y acetato de etilo. El material así obtenido se trituró en éter dietílico. De este modo, se obtuvo 3-ciano-4-(4-ciano-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina como un sólido (0,014 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 3,84 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 6,16 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 8,73 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 375.

Ejemplo 19

4-(6-cloro-4-ciano-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-6,7-dimetoxiquinolina

Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,039 g) a una mezcla de 4-(6-cloro-4-yodo-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-6,7-dimetoxiquinolina (0,268 g), cianuro de cinc (0,086 g), difenilfosfinoferroceno (0,046 g), polvo de cinc (0,0017 g) y DMA (15 ml), y la mezcla resultante se agitó y se calentó hasta 110ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando como eluyente mezclas cada vez más polares de hexano y acetato de etilo. El material así obtenido se trituró en éter dietílico. De este modo, se obtuvo 3-ciano-4-(4-ciano-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina como un sólido (0,11 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,94 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,21 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,36 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 409 y 411.

Ejemplo 20

3-ciano-4-(4-ciano-2,3-metilendioxianilino)-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19, se hizo reaccionar 3-ciano-4-(4-yodo-2,3-metilendioxianilino)-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina (0,316 g) con cianuro de cinc (0,086 g) para dar el compuesto del título como un sólido (0,014 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,25-2,5 (m, 10H), 3,94 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 6,16 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,87 (br s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 499.

Ejemplo 21

3-ciano-4-(4-etinil-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina

Una mezcla de 3-ciano-4-(4-yodo-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina (0,2 g), trimetilsililacetileno (0,11 ml), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,05 g), yoduro cuproso (0,01 g) y N,N-dietilamina (4 ml) se agitó y se calentó hasta 60ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se repartió entre cloruro de metileno y una disolución acuosa 2N de ácido clorhídrico. El precipitado que se formó se aisló por filtración, se lavó con cloruro de metileno y se secó. De este modo, se obtuvo 3-ciano-6,7-dimetoxi-4-(2,3-metilendioxi-4-trimetilsililetinilanilino)quinolina como un sólido (0,08 g); Espectro de masas: $M+H^+$ 446.

Una mezcla del material así obtenido, carbonato de potasio (0,07 g), agua (1 ml) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y acetato de etilo. El material así obtenido se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y éter dietílico y se añadió disolución 1 M de cloruro hidrógeno en éter dietílico. El sólido resultante se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó. De este modo, se obtuvo el compuesto del título como una sal de hidrocloruro (0,055 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,99 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,46 (s, 1H), 6,22 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 374.

Ejemplo 22

3-ciano-6-metoxi-4-(2,3-metilendioxi-4-fenilanilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina

Una mezcla de 3-ciano-4-(4-yodo-2,3-metilendioxianilino)-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina (0,15 g), ácido fenilborónico (0,046 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,01 g), una disolución acuosa saturada

de bicarbonato sódico (2 ml) y 1,2-dimetoxietano (18 ml) se agitó y se calentó hasta 80ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y metanol. El material así obtenido se trituró en éter dietílico. De este modo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido (0,085 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,95 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,24-2,59 (m, 10H), 3,96 (s, 3H), 4,17 (t, 2H), 6,06 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,55 (s, 1H); Espectro de masas: $M-H^-$ 550.

Ejemplo 23

3-ciano-6,7-dimetoxi-4-(2,3-metilendioxi-4-metilsulfonil-anilino)quinolina

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (70% de grado técnico; 0,05 g), de una sola vez, a una disolución agitada de 3-ciano-6,7-dimetoxi-4-(2,3-metilendioxi-4-metil-tioanilino)quinolina (0,04 g) en cloroformo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida, mientras se enfriaba hasta 0ºC. El material así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de cloruro de metileno y metanol. De este modo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido (0,016 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,13 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,05 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,1 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 428.

Ejemplo 24

3-ciano-4-[4-(2-cianoetil)-2,3-metilendioxianilino]-6,7-dimetoxiquinolina

Una mezcla de 3-[4-(3-ciano-6,7-dimetoxiquinolin-4-ilamino)-2,3-metilendioxifenil]acrilonitrilo (0,15 g), paladio al 10% sobre carbón (0,025 g), metanol (2 ml) y acetato de etilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente en una presión de una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. Se añadió DMF (1,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó en una presión de una atmósfera de hidrógeno durante otras 12 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de hexano y acetato de etilo. El material así obtenido se trituró en éter dietílico. De este modo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido (0,085 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 2,75-2,89 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,99 (s, 2H), 6,78-6,88 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,46 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 403.

El 3-[4-(3-ciano-6,7-dimetoxiquinolin-4-ilamino)-2,3-metilendioxifenil]acrilonitrilo usado como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 3-ciano-4-(4-yodo-2,3-metilen-dioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina (0,2 g), acrilonitrilo (0,2 ml), trietilamina (0,2 ml), acetato de paladio(II) (0,01 g) y DMF (2 ml) se agitó y se calentó hasta 115ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, usando como eluyente mezclas cada vez más polares de hexano y acetato de etilo. El material así obtenido se trituró en éter dietílico. De este modo, se obtuvo el material de partida requerido, en forma de una mezcla 4:1 de isómeros trans y cis, y como un sólido amarillo (0,095 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$, datos que se refieren al isómero trans principal) 3,91 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,12 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,7 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 401.

Ejemplo 25

3-ciano-4-(5-ciano-2,3-metilendioxianilino)-6,7-dimetoxiquinolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19, excepto que la mezcla de reacción se calentó hasta 110ºC durante 4 horas, se hizo reaccionar 4-(5-bromo-2,3-metilendioxianilino)-3-ciano-6,7-dimetoxiquinolina (0,25 g) con cianuro de cinc (0,082 g), para dar el compuesto del título como un sólido (0,14 g); Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,15 (s, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,71 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 375.

Ejemplo 26

3-ciano-6,7-dimetoxi-4-(2,3-etilidendioxianilino)quinolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 4-cloro-3-ciano-6,7-dimetoxiquinolina con 2,3-etilidendioxianilina para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 1,55 (d, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,34 (q, 1H), 6,75-6,9 (m, 3H), 7,3 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 364.

La 2,3-etilidendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 3-nitrocatecol (*J. Heterocyclic Chem*., 1991, 28, 625; 1,6 g), 1,1-dibromoetano (1,4 ml), carbonato de cesio (5 g) y DMF (30 ml) se agitó y se calentó hasta 110ºC durante 1 hora. Se añadieron cada hora, durante otras 5 horas, cantidades adicionales de carbonato de cesio (5 g) y 1,1-dibromoetano (1,4 ml), y la mezcla resultante se agitó a 110ºC durante otras 0,5 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla 9:1 de isohexano y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 2,3-etilidendioxi-1-nitrobenceno como un sólido amarillo (0,853 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,8 (d, 3H), 6,5 (q, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

Una mezcla del material así obtenido, paladio al 10% sobre carbón (0,083 g) y acetato de etilo (33 ml) se agitó a temperatura ambiente en una presión de una atmósfera de hidrógeno, durante 3 horas. El catalizador se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. De este modo, se obtuvo 2,3-etilidendioxianilina (0,683 g) como un aceite; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,68 (d, 3H), 3,5 (s, 2H), 6,2 (q, 1H), 6,28 (d, 2H), 6,63 (t, 1H).

Ejemplo 27

3-ciano-6,7-dimetoxi-4-(2,3-propilidendioxianilino)-quinolina

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 4-cloro-3-ciano-6,7-dimetoxi-quinolina con 2,3-propilidendioxianilina para dar el compuesto del título; Espectro de RMN: ($DMSOd_6$) 0,95 (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,07 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 378.

La 2,3-propilidendioxianilina usada como material de partida se preparó según lo siguiente:

Una mezcla de 3-nitrocatecol (1,3 g), 1,1-dicloropropano (1,35 ml), carbonato de cesio (4,4 g) y DMF (27 ml) se agitó y se calentó hasta 90ºC durante 1 hora. Manteniendo esta temperatura de reacción, se añadieron cada hora, durante otras 14 horas, cantidades adicionales de carbonato de cesio (4,4 g) y 1,1-dicloroetano (1,35 ml), y, además, se añadió bromuro de potasio (2,5 g) después de 4 horas y 7 horas, respectivamente. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla 9:1 de isohexano y acetato de etilo. De este modo, se obtuvo 2,3-propilidendioxi-1-nitrobenceno como un sólido amarillo (0,126 g); Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,1 (t, 3H), 2,1 (m, 2H), 6,37 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

Una mezcla del material así obtenido, paladio al 10% sobre carbón (0,011 g) y acetato de etilo (5 ml) se agitó la temperatura ambiente en una presión de una atmósfera de hidrógeno, durante 3 horas. El catalizador se eliminó por filtración, y se evaporó el disolvente. De este modo, se obtuvo 2,3-etilidendioxianilina (0,1 g) como un aceite; Espectro de RMN: ($CDCl_3$) 1,1 (t, 3H), 1,98 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 6,05 (t, 1H), 6,28 (2d, 2H), 6,62 (t, 1H).

Ejemplo 28

Composiciones farmacéuticas

Lo siguiente ilustra formas representativas de dosificaciones farmacéuticas de la invención según se define aquí (denominándose el ingrediente activo "Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

(a)	Comprimido I	mg/comprimido
	Compuesto X	100
	Lactosa Ph. Eur.	182,75
	Croscarmelosa sódica	12,0
	Pasta de almidón de maíz (5% p/v de pasta)	2,25
	Estearato de magnesio	3,0

(b)	Comprimido II	mg/comprimido
	Compuesto X	50
	Lactosa Ph. Eur.	223,75
	Croscarmelosa sódica	6,0
	Almidón de maíz	15,00
	Polivinilpirrolidona (5% p/v de pasta)	2,25
	Estearato de magnesio	3,0

(c)	Comprimido III	mg/comprimido
	Compuesto X	1,0
	Lactosa Ph. Eur.	93,25
	Croscarmelosa sódica	4,0
	Pasta de almidón de maíz (5% p/v de pasta)	0,75
	Estearato de magnesio	1,0
(d)	Cápsula	mg/cápsula
	Compuesto X	10
	Lactosa Ph. Eur.	488,5
	Estearato de magnesio	1,5
(e)	Inyección I	(50 mg/ml)
	Compuesto X	5,0% p/v
	Disolución 1 M de hidróxido sódico	15,0% p/v
	Ácido clorhídrico 0,1 M (para ajustar pH hasta 7,6)	
	Polietilenglicol 400	4,5% p/v
	Agua para inyección hasta 100%	
(f)	Inyección II	(10 mg/ml)
	Compuesto X	1,0% p/v
	fosfato sódico BP	3,6% p/v
	Disolución 0,1 M de hidróxido sódico	15,0% p/v
	Agua para inyección hasta 100%	
(g)	Inyección III	(1 mg/ml, tamponado hasta pH 6)
	Compuesto X	0,1% p/v
	Fosfato sódico BP	2,26% p/v
	Ácido cítrico	0,38% p/v
	Polietilenglicol 400	3,5% p/v
	Agua para inyección hasta 100%	
(h)	Aerosol I	mg/ml
	Compuesto X	10,0
	Trioleato de sorbitán	13,5
	Triclorofluorometano	910,0
	Diclorodifluorometano	490,0
(i)	Aerosol II	mg/ml
	Compuesto X	0,2
	Trioleato de sorbitán	0,27
	Triclorofluorometano	70,0
	Diclorodifluorometano	280,0
	Diclorotetrafluoroetano	1094,0

(j)	Aerosol III	mg/ml
	Compuesto X	2,5
	Trioleato de sorbitán	3,38
	Triclorofluorometano	67,5
	Diclorodifluorometano	1086,0
	Diclorotetrafluoroetano	191,6

(k)	Aerosol IV	mg/ml
	Compuesto X	2,5
	Lecitina de soja	2,7
	Triclorofluorometano	67,5
	Diclorodifluorometano	1086,0
	Diclorotetrafluoroetano	191,6

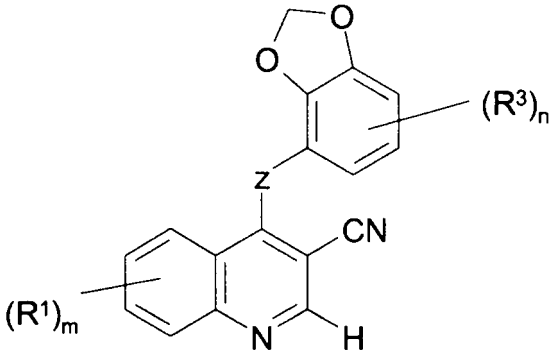
(l)	Ungüento	ml
	Compuesto X	40 mg
	Etanol	300 μl
	Agua	300 μl
	1-Dodecilazacicloheptan-2-ona	50 μl
	Propilenglicol	hasta 1 ml

Nota

Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos (a)-(c) se pueden revestir entéricamente por medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un revestimiento de acetato-ftalato de celulosa. Las formulaciones en aerosol (h)-(k) se pueden usar en conjunción con dispensadores estándares de aerosoles de dosis medidas, y los agentes de suspensión trioleato de sorbitán y lecitina de soja se pueden sustituir por un agente de suspensión alternativo, tal como monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, polisorbato 80, oleato de poliglicerol o ácido oleico.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinolina de la Fórmula I



I

en la que Z es un grupo O, S, SO, SO_2, $N(R^2)$ o $C(R^2)_2$, en los que cada grupo R^2, que puede ser igual o diferente, es hidrógeno o alquilo (C1-6);

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, isociano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alqueniloxi (C2-6), alquiniloxi (C2-6), alquil (C1-6)-tio, alquil (C1-6)-sulfinilo, alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcoxi (C1-6)-carbonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo (C2-6), alcanoiloxi (C2-6), alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, alquenoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alquenoil (C3-6)-amino, alquinoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alquinoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)sulfamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]sulfamoilo, alcanoil (C1-6)-sulfonilamino y N-alquil (C1-6)-alcano (C1-6)-sulfonilamino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^1 - X^1 -$$

en la que X^1 es un enlace directo, o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^4)$, CO, $CH(OR^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$, $SO_2N(R^4)$, $N(R^4)SO_2$, $OC(R^4)_2$, $SC(R^4)_2$ y $N(R^4)C(R^4)_2$, en los que R^4 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^1 es arilo, aril-alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-7), cicloalquil (C3-7)-alquilo (C1-6), cicloalquenilo (C3-7), cicloalquenil (C3-7)-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6), o $(R^1)_m$ es alquilen (C1-3)-dioxi,

y en la que los átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) en un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, CH=CH y C≡C en los que R^5 es hidrógeno o alquilo (C1-6), o, cuando el grupo insertado es $N(R^5)$, R^5 puede ser también alcanoilo (C2-6),

y en la que cualquier grupo CH_2=CH- o HC=C- en un sustituyente R^1 tiene opcionalmente, en la posición CH_2= o HC≡ terminal, un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxi, carbamoilo, alcoxi (C1-6)-carbonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6) y di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^2 - X^2 -$$

en la que X^2 es un enlace directo, o se selecciona de CO y $N(R^6)CO$, en el que R^6 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^2 es arilo, aril-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente, en cada uno de dichos grupos CH_2 o CH_3, uno o más sustituyentes halógeno o alquilo (C1-6), o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-tio, alquil (C1-6)-sulfinilo, alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcoxi (C1-6)-carbonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo (C2-6), alcanoil (C2-6)-oxi, alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)amino,

N-alquil (C1-6)sulfamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]sulfamoilo, alcano (C1-6)-sulfonilamino y N-alquil (C1-6)-alcano (C1-6)-sulfonilamino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^3 - Q^3$$

en la que X^3 es un enlace directo, o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^7)$, CO, $CH(OR^7)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$, $SO_2N(R^7)$, $N(R^7)SO_2$, $C(R^7)_2O$, $C(R^7)_2S$ y $N(R^7)C(R^7)_2$, en los que R^7 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^3 es arilo, aril-alquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-7), cicloalquil (C3-7)-alquilo (C1-6), cicloalquenilo (C3-7), cicloalquenil (C3-7)-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, dentro de un sustituyente en R^1, tiene opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquenilo (C2-6)-oxi, alquinil (C2-6)-oxi, alquil (C1-6)-tio, alquil (C1-6)-sulfinilo, alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcoxi (C1-6)-carbonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo (C2-6), alcanoil (C2-6)-oxi, alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-sulfamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]-sulfamoilo, alcano (C1-6)-sulfonilamino y N-alquil (C1-6)-alcano (C1-6)-sulfonilamino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^4 - R^8$$

en la que X^4 es un enlace directo, o se selecciona de O y $N(R^9)$, en el que R^9 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y R^8 es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxi-alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6)-alquilo (C1-6), ciano-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)amino-alquilo (C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), alcanoil (C2-6)-amino-alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6)-carbonilamino-alquilo (C1-6), o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^5 - Q^4$$

en la que X^5 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R^{10})$ y CO, en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^4 es arilo, aril-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6) que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8) y alcoxi (C1-6),

en la que cualquier grupo heterociclilo, dentro de un sustituyente en R^1, tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

n es 0, 1, 2 ó 3; y

R^3 es halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquenil (C2-6)-oxi, alquinil (C2-6)-oxi, alquil (C1-6)-tio, alquil (C1-6)-sulfinilo, alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcoxi (C1-6)-carbonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoilo (C2-6), alcanoil (C2-6)-oxi, alcanoil (C2-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, alquenoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alquenoil (C3-6)-amino, alquinoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-alquinoil (C3-6)-amino, N-alquil (C1-6)-sulfamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]sulfamoilo, alcano (C1-6)-sulfonilamino y N-alquil (C1-6)-alcano (C1-6)-sulfonilamino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^6 - R^{11}$$

en la que X^6 es un enlace directo, o se selecciona de O y $N(R^{12})$, en el que R^{12} es hidrógeno o alquilo (C1-6), y R^{11} es halógeno-alquilo (C1-6), hidroxi-alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6)-alquilo (C1-6), ciano-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6) o di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^7 - Q^5$$

en la que X^7 es un enlace directo, o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^{13})$, CO, $CH(OR^{13})$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CO$, $SO_2N(R^{13})$, $N(R^{13})SO_2$, $C(R^{13})_2O$, $C(R^{13})_2S$ y $N(R^{13})C(R^{13})_2$, en los que R^{13} es hidrógeno o alquilo (C1-6), Q^5 es arilo, aril-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6) que puede tener opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8) y alcoxi (C1-6), y cualquier grupo heterociclilo dentro de Q^5 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un derivado de quinolina de la Fórmula I según la reivindicación 1, en el que:

m es 1 ó 2, y cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo, alcanoil (C2-6)-amino y N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$Q^1 - X^1 -$$

en la que X^1 se selecciona de O, $N(R^4)$, $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$ y $OC(R^4)_2$, en los que R^4 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^1 es arilo, aril-alquilo (C1-6), cicloalquil-alquilo (C1-6), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6), o X^1 es un enlace directo y Q^1 es aril-alquilo (C1-6), cicloalquil-alquilo (C1-6), heteroaril-alquilo (C1-6) o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, CH=CH y C≡C, en los que R^5 es hidrógeno o alquilo (C1-6) o, cuando el grupo insertado es $N(R^5)$, R^5 puede ser también alcanoilo (C2-6),

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos halógeno, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-amino, di-[alquil (C1-6)]amino, alcanoil (C2-6)-oxi, alcanoil (C2-6)-amino y N-alquil (C1-6)-alcanoil (C2-6)-amino, o a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^3 - Q^3$$

en la que X^3 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R^6)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$ y $C(R^7)_2O$, en los que R^7 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^3 es heteroarilo, heteroaril-alquilo (C1-6), heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6),

y en la que cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, alquilo (C1-6), alquenilo (C2-8), alquinilo (C2-8), alcoxi (C1-6), alquil (C1-6)-sulfonilo, N-alquil (C1-6)-carbamoilo, N,N-di-[alquil (C1-6)]carbamoilo y alcanoilo (C2-6), o tiene opcionalmente 1 sustituyente seleccionado de un grupo de la fórmula:

$$-X^4 - R^8$$

en la que X^4 es un enlace directo, o se selecciona de O y $N(R^9)$, en el que R^9 es hidrógeno o alquilo (C1-6), y R^8 es hidroxi-alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6)-alquilo (C1-6), ciano-alquilo (C1-6), amino-alquilo (C1-6), alquil (C1-6)-amino-alquilo (C1-6), di-[alquil (C1-6)]amino-alquilo (C1-6), alcanoil (C2-6)-amino-alquilo (C1-6) o alcoxi (C1-6)-carbonilamino-alquilo (C1-6), y a partir de un grupo de la fórmula:

$$-X^5 - Q^4$$

en la que X^5 es un enlace directo, o se selecciona de O, $N(R^{10})$ y CO, en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo (C1-6), y Q^4 es heterociclilo o heterociclil-alquilo (C1-6), que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de halógeno, alquilo (C1-6) y alcoxi (C1-6),

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo.

3. Un derivado de quinolina de la Fórmula I según la reivindicación 1, en el que los sutituyentes R^1 pueden estar localizados sólo en las posiciones 5, 6 y/o 7 sobre el anillo de quinolina.

4. Un derivado de quinolina de la Fórmula I según la reivindicación 1, en el que:

Z es O o NH;

m es 1, y el grupo R^1 está localizado en las posiciones 5, 6 ó 7, o m es 2 y cada grupo R^1, que pueden ser iguales o diferentes, están localizados en las posiciones 5 y 7, o en las posiciones 6 y 7, y R^1 se selecciona de hidroxi, amino, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pent-4-iniloxi, hex-5-iniloxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-

pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, N(Me), CH=CH y C≡C,

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino y acetoxi;

y en la que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, metoxi, N-metilcarbamoilo y N,N-dimetilcarbamoilo y un grupo pirrolidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo dentro de un sustituyente R^1 está opcionalmente N-sustituido con alilo, metilsulfonilo, acetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperazin-1-iletil o 3-piperazin-1-ilpropilo, los cuales últimos 8 sustituyentes tienen opcionalmente cada uno 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metil y metoxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo; y

n es 0 ó 1, y el grupo R^3, si está presente, está localizado en las posiciones 5 ó 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, alilo, etinilo, metoxi y etoxi;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un derivado de quinolina de la Fórmula I según la reivindicación 1, en el que:

Z es O o NH;

m es 1, y el grupo R^1 está localizado en la posición 6 ó 7, o m es 2, y cada grupo R^1, que puede ser igual o diferente, está localizado en las posiciones 5 y 7, o en las posiciones 6 y 7, y R^1 se selecciona de hidroxi, amino, metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en la que átomos de carbono adyacentes, en cualquier cadena alquilénica (C2-6) dentro de un sustituyente R^1, están opcionalmente separados mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en la que cualquier grupo CH_2 o CH_3 dentro de un sustituyente R^1 tiene opcionalmente en cada uno de dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más grupos cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-isopropil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino y acetoxi;

y en la que cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, metilo, etilo, metoxi, N-metilcarbamoilo y N,N-dimetilcarbamoilo y un grupo pirrolidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo o homopiperazin-1-ilo, dentro de un sustituyente R^1 está opcionalmente N-sustituido con 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, cianometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-

pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 2-piperazin-1-iletilo o 3-piperazin-1-ilpropilo, los cuales últimos 8 sustituyentes tienen opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, metilo y metoxi,

y en la que cualquier grupo heterociclilo dentro de un sustituyente en R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo; y

n es 0 ó 1, y el grupo R^3, si está presente, está localizado en la posición 5 ó 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxi, metilo, etilo, vinilo, alilo, etinilo, metoxi y etoxi;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un derivado de quinolina de la Fórmula I según la reivindicación 1, en el que:

Z es O o NH;

m es 2, y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi, y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7, y se selecciona de 2-dimetilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi, 4-dimetilaminobutoxi, 2-dietilaminoetoxi, 3-dietilaminopropoxi, 4-dietilaminobutoxi, 2-diisopropilaminoetoxi, 3-diisopropilaminopropoxi, 4-diisopropilaminobutoxi, 2-(N-isopropil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-isopropil-N-metilamino)propoxi, 4-(N-isopropil-N-metilamino)butoxi, 2-(N-isobutil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-isobutil-N-metilamino)propoxi, 4-(N-isobutil-N-metilamino)butoxi, 2-(N-alil-N-metilamino)etoxi, 3-(N-alil-N-metilamino)propoxi, 4-(N-alil-N-metilamino)butoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 4-pirrolidin-1-ilbutoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 4-morfolinobutoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 4-piperidinobutoxi, piperidin-3-iloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-metilpiperidin-3-ilmetoxi, N-cianometilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, N-cianometilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-3-il)etoxi, 3-piperidin-3-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-3-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 3-piperidin-4-ilpropoxi, 3-(N-metilpiperidin-4-il)propoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 4-homopiperidin-1-ilbutoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 4-piperazin-1-ilbutoxi, 4-(4-metilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-cianometilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-cianometilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(2-piperazin-1-iletoxi)etoxi, 2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi, 2-cloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-tetrahidropiran-4-iletoxi, 3-tetrahidropiran-4-ilpropoxi, 2-pirrol-1-iletoxi, 3-pirrol-1-ilpropoxi, 2-(2-piridiloxi)etoxi, 3-(2-piridiloxi)propoxi, 2-(3-piridiloxi)etoxi, 3-(3-piridiloxi)propoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 3-(4-piridiloxi)propoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi y 4-piridilmetoxi,

y en la que cualquier grupo CH_2 dentro del segundo grupo R^1 que está unido a dos átomos de carbono tiene opcionalmente un grupo hidroxi en dicho grupo CH_2,

y en la que cualquier grupo heteroarilo dentro del segundo grupo R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de cloro, ciano, hidroxi y metilo, y cada grupo heterociclilo dentro del segundo grupo R^1 tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxi, metilo y oxo; y

n es 0 o n es 1, y el grupo R^3 está localizado en la posición 6 del grupo 2,3-metilendioxifenilo, y se selecciona de cloro y bromo;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un derivado de quinolina de la Fórmula I según la reivindicación 1, en el que:

Z es NH o O;

m es 2, y el primer grupo R^1 es un grupo 6-metoxi, y el segundo grupo R^1 está localizado en la posición 7, y se selecciona de hidroxi, metoxi, 2-bromoetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, 2-hidroxi-3-metoxipropoxi, 2-(2-hidroxietoxi)etoxi, 2-prop-2-inilaminoetoxi, 2-(N-metil-N-prop-2-inilamino)etoxi, 3-(N-metil-N-prop-2-inilamino)propoxi, 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)propoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 3-(3-fluoropirrolidin-1-il)propoxi, 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propoxi, 3-(2,5-dimetil-3-pirrolin-1-il)propoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-hidroxi-3-morfolinopropoxi, 2-fluoro-3-morfolinopropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 3-(4-fluoropiperidin-1-il)propoxi, 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxi, 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 2-fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi, 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)butoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-fluoro-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-me-

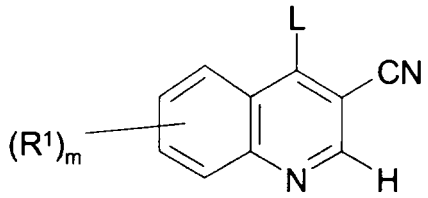
tilpiperazin-1-il)butoxi, 2-(4-alilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi, 4-(4-acetilpiperazin-1-il)butoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-hidroxipropoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 3-cloropropoxi y 3-bromopropoxi; y

n es 0, 1 ó 2, y cada grupo R^3, si está presente, se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, etinilo, metiltio, metilsulfonilo, hidroximetilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-cianoetilo, dimetilaminometilo, fenilo, bencilo, 5-oxazolilo y morfolinometilo;

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

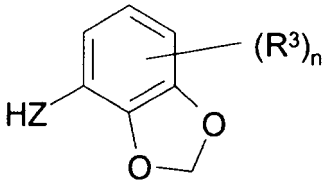
8. Un procedimiento para la preparación de un derivado de quinolina de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, que comprende:

(a) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que Z es O, S o un grupo $N(R^2)$, hacer reaccionar una quinolina de la Fórmula II



II

en la que L es un grupo desplazable, y m y R^1 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, con un compuesto de la Fórmula III



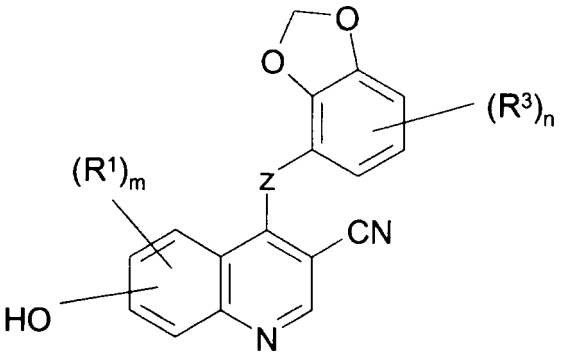
III

en la que Z es O, S o $N(R^2)$, y n, R^3 y R^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, con lo que después cualquier grupo protector que esté presente se elimina por medios convencionales;

(b) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que al menos un grupo R^1 es un grupo de la Fórmula

$$Q^1 - X^1 -$$

en la que Q^1 es un grupo aril-alquilo (C1-6), cicloalquil (C3-7)-alquilo (C1-6), cicloalquenil (C3-7)-alquilo (C1-6), heteroaril-alquilo (C1-6) o heterociclil-alquilo (C1-6), o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, y X^1 es un átomo de oxígeno, acoplar una quinolina de la Fórmula V



V

en la que m, R^1, Z, n y R^3 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, con un alcohol apropiado, en el que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, con lo que después se elimina por medios convencionales cualquier grupo protector que este presente;

(c) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que R^1 es un grupo alcoxi (C1-6) sustituido con amino, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I, en la que R^1 es un grupo alcoxi (C1-6) sustituido con halógeno, con un compuesto heterociclilo o con una amina apropiada;

(d) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que R^1 es un grupo hidroxi, romper mediante escisión un derivado de quinolina de la Fórmula I en la que R^1 es un grupo alcoxi (C1-6) o arilmetoxi;

(e) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que un grupo R^1 contiene un grupo amino primario o secundario, romper mediante escisión el compuesto correspondiente de la Fórmula I en la que el grupo R^1 contiene un grupo amino primario o secundario protegido;

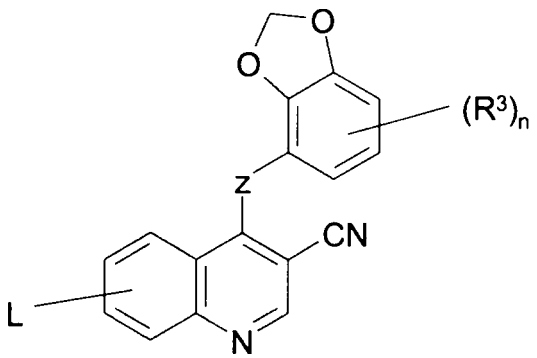
(f) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que un grupo R^1 contiene un grupo alcoxi (C1-6) o un grupo alcoxi (C1-6) sustituido, o un grupo alquilamino (C1-6) o alquilamino (C1-6) sustituido, alquilar un derivado quinolínico de la Fórmula I en la que el grupo R^1 contiene un grupo hidroxi o un grupo amino primario o secundario según sea apropiado;

(g) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que R^1 es un grupo alcoxi (C1-6) disustituido con amino y con hidroxi, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I, en la que el grupo R^1 contiene un grupo alcoxi (C1-6) sustituido con epoxi, con un compuesto heterociclilo o una amina apropiada;

(h) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que un grupo R^1 contiene un grupo hidroxi, romper mediante escisión el compuesto correspondiente de la Fórmula I, en la que el grupo R^1 contiene un grupo hidroxi protegido;

(i) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que Z es un grupo SO o SO_2, en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo alquilsulfinilo (C1-6) o alquilsulfonilo (C1-6), o en la que un sustituyente R^1 o R^3 contiene un grupo SO o SO_2, oxidar un compuesto de Fórmula I, en la que Z es un grupo S, o en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo alquiltio (C1-6), o en la que un sustituyente R^1 o R^3 contiene un grupo S, según sea apropiado;

(j) para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en la que R^1 contiene un grupo alcoxi (C1-6) o un grupo alcoxi (C1-6) sustituido, o un grupo alquilamino (C1-6) o un grupo alquilamino (C1-6) sustituido, hacer reaccionar un derivado de quinolina de la Fórmula VI



VI

en la que L es un grupo desplazable, y Z, n y R^3 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege si es necesario, con un alcohol o amina según sea apropiado; o

(k) convertir un compuesto de la Fórmula I, en la que un sustituyente R^1 o R^3 es un grupo halógeno, en un compuesto adicional de la Fórmula I, en la que el sustituyente R^1 o R^3 es un grupo ciano, etinilo o fenilo;

y cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinolina de la Fórmula I, se puede obtener haciendo reaccionar dicho derivado de quinolina con un ácido adecuado, usando un procedimiento convencional.

9. Una composición farmacéutica que comprende un derivado quinolínico de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un derivado quinolínico de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

11. El uso de un derivado quinolínico de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para uso como un agente anti-invasivo en la contención y/o tratamiento de la enfermedad debida a tumores sólidos.

12. El uso de un derivado quinolínico de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de la enfermedad debida a tumores sólidos en un animal de sangre caliente tal como el hombre.