



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 281 372**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/54 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00988437 .0**

(86) Fecha de presentación : **29.12.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1242382**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **25.09.2002**

(54) Título: **Inhibidores de proteína-quinasa tricíclicos.**

(30) Prioridad: **29.12.1999 US 473600**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2007

(73) Titular/es: **Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940, US**

(72) Inventor/es: **Berger, Dan, M.;
Dutia, Minu, D.;
Demorin, Frenel, F.;
Boschelli, Diane, H.;
Powell, Dennis, W.;
Tsou, Hwei-Ru;
Wissner, Allan;
Zhang, Nan;
Ye, Fei y
Wu, Biqi**

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Inhibidores de proteína-quinasa tricíclicos.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos tricíclicos aromáticos sustituidos que contienen anillos de nitrilo, así como a las sales de los mismos, aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los compuestos de la presente invención inhiben la acción de ciertas proteína-quinasa, inhibiendo de este modo la proliferación anómala de ciertos tipos celulares. Los compuestos de la presente invención son, por consiguiente, útiles para el tratamiento o la inhibición de ciertas enfermedades que sobrevienen como consecuencia de la desregulación de dichas proteína-quinasa. Los compuestos de la presente invención son agentes antineoplásicos y son útiles para el tratamiento o la inhibición del cáncer en mamíferos. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la inhibición de la enfermedad poliquística renal y de los pólipos del colon.

Las proteína-quinasa son enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato del ATP a un residuo de tirosina, serina, treonina o histidina, situado en un sustrato proteico. Está claro que las proteína-quinasa desempeñan un papel en la proliferación celular normal. Muchas de las proteínas que son receptores para factores de crecimiento funcionan como quinasa, y mediante dicho proceso efectúan la transmisión de señales. La interacción de factores de crecimiento con estos receptores es una etapa necesaria en la regulación normal de la proliferación celular. Sin embargo, en ciertas condiciones, como resultado de una mutación o de sobreexpresión, dichos receptores pueden desregularse, lo que provoca una proliferación celular incontrolada, que puede dar lugar al crecimiento de tumores y, en última instancia, a la enfermedad conocida como cáncer [Wilks A. F., *Adv. Cancer Res.*, 60, 43 (1993) y Parsons, J. T.; Parsons, S. J., *Important Advances in Oncology*, DeVita V. T. Ed., J. B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]. Entre los receptores de factores de crecimiento con actividad quinasa y sus protooncogenes identificados, que actúan como dianas de los compuestos de la presente invención, se encuentran la quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R-quinasa, la proteína que es el producto del oncogén erbB) y el producto del oncogén erbB-2 (también denominado neu o HER2). Dado que la etapa de fosforilación es una señal necesaria para que tenga lugar la división celular, y dado que las quinasa sobreexpresadas o mutadas se han asociado con el cáncer, un inhibidor de esta etapa, un inhibidor de la proteína-tirosina-quinasa, tendrá valor terapéutico para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades caracterizadas por una proliferación celular incontrolada o anómala. Por ejemplo, la sobreexpresión del producto del oncogén erbB-2, que es un receptor con actividad quinasa, se ha relacionado con cánceres humanos de mama y ovario [Slamon, D. J., *et al.*, *Science*, 244, 707 (1989) y *Science*, 235, 1146 (1987)]. La desregulación de la quinasa del EGF-R se ha relacionado con tumores epidermoides [Reiss, M., *et al.*, *Cancer Res.*, 51, 6254 (1991)], tumores de mama [Macias, A., *et al.*, *Anticancer Res.*, 7, 459 (1987)] y tumores que afectan a otros órganos importantes [Gullick, W. J., *Brit Med. Bull.*, 47, 87 (1991)]. Dada la importancia del papel desempeñado por la desregulación de las quinasa de receptores en la patogénesis del cáncer, muchos estudios recientes se han ocupado del desarrollo de inhibidores específicos de las PTK, como posibles agentes terapéuticos antineoplásicos [algunas revisiones recientes: Traxler, P., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 1599 (1998); Bridges, A. J., *Emerging Drugs*, 3, 279 (1998)].

También se sabe que la desregulación de los receptores del EGF constituye un factor en el crecimiento de quistes epiteliales en la enfermedad descrita como enfermedad poliquística renal [Du J, Wilson P. D., *Amer. J. Physiol.*, 269(2 Pt. 1), 487 (1995); Nauta J, *et al.*, *Pediatric Research*, 37(6), 755 (1995); Gattone V. H., *et al.*, *Developmental Biology*, 169 (2), 504 (1995); Wilson P. D., *et al.*, *Eur. J. Cell Biol.*, 61(1), 131, (1993)]. Los compuestos de la presente invención, que inhiben la función catalítica de los receptores del EGF, son, por consiguiente, útiles para el tratamiento de dicha enfermedad.

La ruta de la proteína-quinasa activada por mitógenos (MAPK) es una de las principales rutas de la cascada de transducción de señales celulares desde los factores de crecimiento hasta el núcleo de la célula. Las quinasa están involucradas en la ruta a dos niveles: MAP-quinasa-quinasa (MAPKK) y sus sustratos MAP-quinasa (MAPK). Existen diferentes isoformas en la familia MAP-quinasa. (Para una revisión, véase Seger, R. y Krebs, E.G., *FASEB*, 9, 726, 1995). Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la acción de dos de estas quinasa: MEK, una MAP-quinasa-quinasa y su sustrato ERK, una MAP-quinasa. MEK se activa por fosforilación en dos residuos de serina, realizada por quinasa situadas corriente arriba, tales como los miembros de la familia *raf*. Cuando se activa, MEK cataliza la fosforilación de un residuo de treonina y un residuo de tirosina de ERK. La ERK activada fosforila a su vez, y activa, factores de transcripción en el núcleo, tales como *fos* y *jun*, u otras dianas celulares con secuencias PXT/SP. Se ha comprobado que la ERK, una MAPK p42, es esencial para la proliferación y diferenciación celular. Se ha comprobado que la sobreexpresión y/o sobreactivación de MEK o de ERK está asociada con varios cánceres humanos (Por ejemplo, Sivaraman, V.S.; Wang, H-Y.; Nuovo, G. J. Malbon, C. C. *J. Clin. Invest.*, 99, 1478 (1997)]. Se ha demostrado que la inhibición de MEK impide la activación de ERK y la activación posterior de los sustratos de ERK en las células, lo que se traduce en la inhibición de la estimulación de la proliferación celular y en la inversión del fenotipo de células transformadas por ras [Dudley, D. T.; Pang, L.; Decker, S.J.; Bridges, A. J.; Saltiel, A.R., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 92, 7686, (1995)]. Dado que, como se demuestra más adelante, los compuestos de la presente invención pueden inhibir la acción acoplada de MEK y ERK, son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, que se caracterizan por una proliferación celular incontrolada, y que, por lo menos en parte, dependen de la ruta MAPK.

Como se ha mencionado anteriormente, los miembros de la familia de quinasa raf fosforilan residuos de serina en MEK. Hay tres miembros de la familia raf de quinasa de serina/treonina, conocidos como a-raf, b-raf y c-raf.

Aunque las mutaciones en los genes raf son raras en los cánceres humanos, c-raf se activa por el oncogén ras, que está mutado en un amplio número de tumores humanos. Por consiguiente, la inhibición de la actividad quinasa de c-raf puede proporcionar un medio para prevenir el crecimiento de tumores mediado por ras [Campbell, S. L., *Oncogene*, 17, 1395 (1998)].

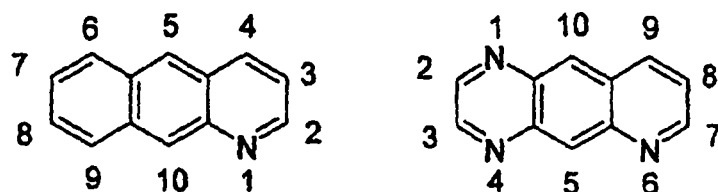
La familia Src de proteína-tirosina-quinasa citoplásmicas consta de por lo menos ocho miembros (Src, Fyn, Lyn, Yes, Lck, Fgr, Hck y Blk) que participan en diversas rutas de señalización (Schwartzberg, P. L., *Oncogene* 17: 1463-1468, 1998). El miembro prototípico de esta familia de tirosina-quinasa es p60^{src} (Src). Src está involucrada en las respuestas de proliferación y migración de muchos tipos de células. En algunos estudios se comprobó que la actividad Src aumentaba en tumores de mama, colon (~90%), páncreas (>90%) e hígado (>90%). También se relacionó un fuerte aumento de la actividad Src con la metástasis (>90%) y con un mal pronóstico. El mensaje Src antisentido impide el crecimiento de las células tumorales de colon en ratones atímicos (Staley *et al.*, *Cell Growth & Differentiation*, 8: 269-74, 1997), lo que indica que los inhibidores de Src pueden ralentizar el crecimiento tumoral. Además de su papel en la proliferación celular, Src también actúa en las rutas de la respuesta al estrés, incluida la respuesta a la hipoxia, y se ha comprobado una reducción de la vascularización en estudios en ratones atímicos con células tumorales de colon que expresan mensaje Src antisentido (Ellis, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 273: 1052-7, 1998), lo que indica que los inhibidores de Src podrían ser antiangiogénicos, así como antiproliferativos.

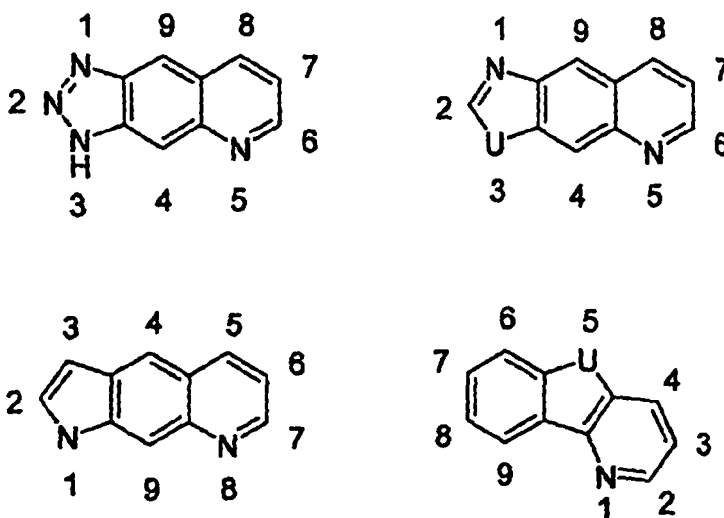
Además de su papel en el cáncer, Src también parece que desempeña un papel en la osteoporosis. Se ha comprobado que los ratones modificados genéticamente para que tengan deficiencias en la producción de Src presentan osteoporosis, la incapacidad de absorber hueso [Soriano, P., *Cell*, 64, 693 (1991); Boyce, B. F., *J. Clin. Invest.*, 90, 1622 (1992)]. Este defecto se caracterizaba por una falta de actividad osteoclástica. Dado que los osteoclastos expresan normalmente elevados niveles de Src, la inhibición de la actividad quinasa de Src puede ser útil en el tratamiento de la osteoporosis [Missbach, M., *Bone*, 24, 437 (1999)].

Además del EGFr, hay otros RTK, incluidos FGFr, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); flk-1, también denominado KDR, y flt1, los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF); y PDGFr, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). La formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis, es esencial para el crecimiento de tumores. Dos inhibidores naturales de la angiogénesis, angiostatina y endostatina, inhibieron de forma extraordinaria el crecimiento de varios tumores sólidos. [O'Reilly, M. S., *Cell*, 79, 315 (1994); O'Reilly, M. S., *Nature Medicine*, 2, 689 (1996); O'Reilly, M. S., *Cell*, 88, 277 (1997)]. Dado que se sabe que FGF y VEGF estimulan la angiogénesis, la inhibición de la actividad quinasa de sus receptores debería bloquear los efectos angiogénicos de dichos factores de crecimiento. Además, los receptores con actividad tirosina-quinasa tie-1 y tie-2 también desempeñan un papel esencial en la angiogénesis [Sato, T. N., *Nature*, 376, 70 (1995)]. Los compuestos de la invención que inhiben la actividad quinasa de FGFr, flk-1, flt-1, tie-1 o tie-2 pueden inhibir el crecimiento de tumores debido a su efecto en la angiogénesis. La angiogénesis normal es necesaria en muchos procesos fisiológicos tales como la curación de heridas, la reproducción femenina y el desarrollo del feto. La angiogénesis anómala o patológica se ha relacionado con enfermedades neoplásicas, incluidos el crecimiento de tumores sólidos, metástasis, y sarcoma de Kaposi; varias enfermedades oculares, incluidas retinopatía diabética y degeneración macular asociada a la edad; trastornos inflamatorios, incluidos artritis reumatoide y artrosis; enfermedades de la piel, incluidas psoriasis, eccema y esclerodermia; así como colitis ulcerosa y hemangiomas infantiles [Toi, M. *et al.*, *Breast Cancer Res. And Treat.*, 36, 192-204 (1995); Folkman, J., *Nature Medicine*, 1, 27-31 (1995); Jackson, J. R. *et al.*, *FASEB J.*, 11, 457-465 (1997)]. Se ha demostrado que la inhibición de la función de VEGF inhibe la progresión de la enfermedad en los tumores [Borgstrom, P. *et al.*, *Cancer Res.*, 56, 4032-4039 (1996); Kim, J. K. *et al.*, *Nature*, 362, 841-844 (1993)] y la neovascularización de la retina [Aiello, L. P. *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 92, 10457-10461 (1995)] así como la alteración vascular mediada por glucosa en modelos de diabetes [Tilton, R. G. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 99, 2192-2202 (1997)].

El PDGF es un potente factor de crecimiento y agente quimiotáctico para las células musculares lisas (CML), y la reestenosis de las arterias coronarias tras la angioplastia se debe en parte al aumento en la proliferación de las CML como respuesta al aumento de los niveles de PDGF. Por lo tanto, los compuestos que inhiben la actividad quinasa del PDGFr pueden ser útiles en el tratamiento de la reestenosis. Además, dado que PDGF y PDGFr están sobreexpresados en varios tipos de gliomas humanos, las moléculas pequeñas que son capaces de suprimir la actividad del PDGFr, pueden ser útiles en tratamientos antineoplásicos [Nister, M., *J. Biol. Chem.* 266, 16755 (1991); Strawn, L. M., *J. Biol. Chem.* 269, 21215 (1994)].

Según la presente invención, los sistemas de anillos tricíclicos descritos en la presente memoria se numerarán como se indica en las fórmulas representativas presentadas a continuación (en las que U = N o O o S):





No se han descrito compuestos tricíclicos condensados completamente aromáticos, con anillos de nicotinonitrilo y que tengan actividad biológica como inhibidores de proteína-tirosina-quinasas. Se ha comunicado que los derivados de 3-cianoquinolina descritos en el documento WO-9843960 son inhibidores de tirosina-quinasas. Se ha descrito una 3-cianoquinolina con un sustituyente 4-(2-metilnilino), que presenta actividad inhibidora de la (H⁺/K⁺)-ATPasa gástrica a altas concentraciones [Ife R. J., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 35 (18), 3413 (1992)]. No obstante, no hay referencias de ningún compuesto tricíclico completamente aromático con anillos de nicotinonitrilo en las publicaciones anteriores.

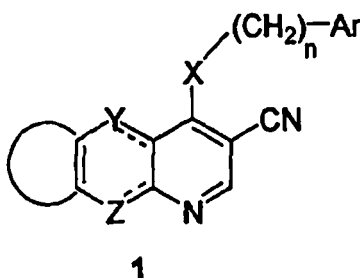
En el documento WO-9713760 se describe una serie de compuestos tricíclicos condensados que contienen anillos de piridina (y pirimidinas), de los que se ha comunicado que son inhibidores de proteína-tirosina-quinasas. Sin embargo, se especifica que la posición meta del nitrógeno de la piridina porta sólo un átomo de hidrógeno. No se reivindican compuestos que poseen sustituyentes ciano en dicha posición. En dos patentes: AU 8767450 y US n° 4.952.584, se describen derivados del ácido 4-amino-9H-pirido-(2,3-b)-indol-3-carboxílico como agentes ansiolíticos y antidepresivos. No se reivindican los sustituyentes 3-ciano correspondientes. En el documento EP 755934 se describen compuestos tricíclicos condensados que contienen anillos de nicotinonitrilo, como antagonistas del receptor de endotelina. Sin embargo, estos derivados no presentan la combinación única de sustituyentes contenidos en los compuestos de la presente invención. En particular, se especifica que dichos compuestos poseen sustituyentes aromáticos unidos directamente a la posición para del nitrógeno de la piridina. Dichos sustituyentes no se reivindican en la presente invención. De forma similar, una serie de compuestos reivindicados en el documento WO 9705137 sí incluyen compuestos tricíclicos que contienen anillos de nicotinonitrilo, pero con hidrógeno o cadenas alquilo simples unidas a la posición para del nitrógeno de la piridina. Dichos sustituyentes no se reivindican en la presente invención. Existen varias patentes que describen compuestos de quinolina sustituida como inhibidores de tirosina-quinasas, ninguno de los cuales posee el sustituyente 3-ciano: 1. Una patente internacional WO-9813350 que describe compuestos de fluoroquinolina y quinolina que son inhibidores de tirosina-quinasas. 2. El documento WO-9609294 describe inhibidores de proteína-tirosina-quinasas que incluyen 4-anilino-quinolinas con una gran variedad de sustituyentes en las posiciones 5-8, pero que deben portar también un átomo de hidrógeno en la posición 3. 3. La patente US n° 5.480.883 describe derivados de quinolina que son inhibidores de proteína-tirosina-quinasas, pero dichos derivados no presentan la combinación única de sustituyentes, incluido el grupo 3-ciano, contenida en los compuestos de la presente invención.

Además de los compuestos mencionados anteriormente, se sabe que ciertos compuestos tricíclicos que contienen anillos de pirimidina son inhibidores de proteína-tirosina-quinasas. Los documentos WO-9749688, WO-9519970, la patente US n° 5.679.683, y el documento mencionado previamente, WO-9713760, describen diversos heterociclos tricíclicos que son inhibidores de tirosina-quinasas. Otras solicitudes de patente, WO-9802434, WO-9730044 y EP-837063, describen quinazolininas sustituidas en las posiciones 5 a 8 con uno o más anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituidos.

Además de las solicitudes de patentes mencionadas anteriormente, varias publicaciones describen compuestos tricíclicos condensados que contienen anillos de 4-anilino-pirimidina: Rewcastle G. W., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 39, 918 (1996); Bencteux, E., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.*, 34, 1375, (1997); Palmer B. D., *et al.* *J. Med. Chem.*, 40, 1519 (1997); y Zhou, H., *et al.*, Libro de Resúmenes de la 210.ª Reunión Nacional de la ACS, Chicago, IL, 20-24 agosto (1995), Parte 2, MEDI-017. No hay publicaciones que describan compuestos tricíclicos condensados que contengan anillos de nicotinonitrilo, como inhibidores de PTK.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a ciertos inhibidores de la proteína-quinasa de fórmula 1 que tienen la estructura:



en los que:

Ar es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilos de 1 a 6 átomos de carbono; o

Ar es un anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo; en el que el anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiilo de 2-7 átomos de carbono, benzoilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, alcanoiilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 3-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 4-10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino; o

Ar es un sistema de anillos arilo bicíclicos o heteroarilo bicíclicos de 8 a 12 átomos en el que el anillo heteroarilo bicíclico puede contener 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S, en el que el anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido con sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tiocarbonilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoilo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoiilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 3-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 4-10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto, alcanoiilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:



A' es un anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo; en el que el anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente monosustituido o disustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi,

alcoxycarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 3-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 4-10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino;

T está sustituido en A' en un carbono, y es $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}$, $\text{H}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, $-\text{SO}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}-$, $(\text{CH}_2)_m\text{SO}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2-$, o $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$;

L es un anillo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 3-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 4-10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

L es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarilo contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S, y en el que el anillo heteroarilo puede estar opcionalmente monosustituido o disustituido con sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tiocarbonilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 3-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 4-10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino;

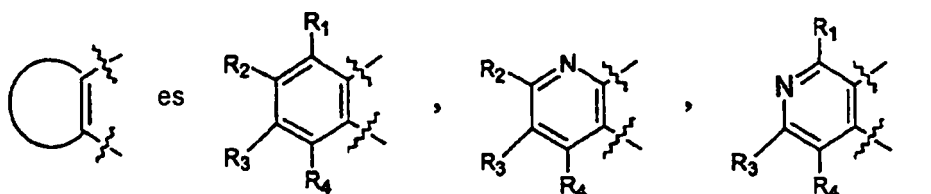
m es 0-3;

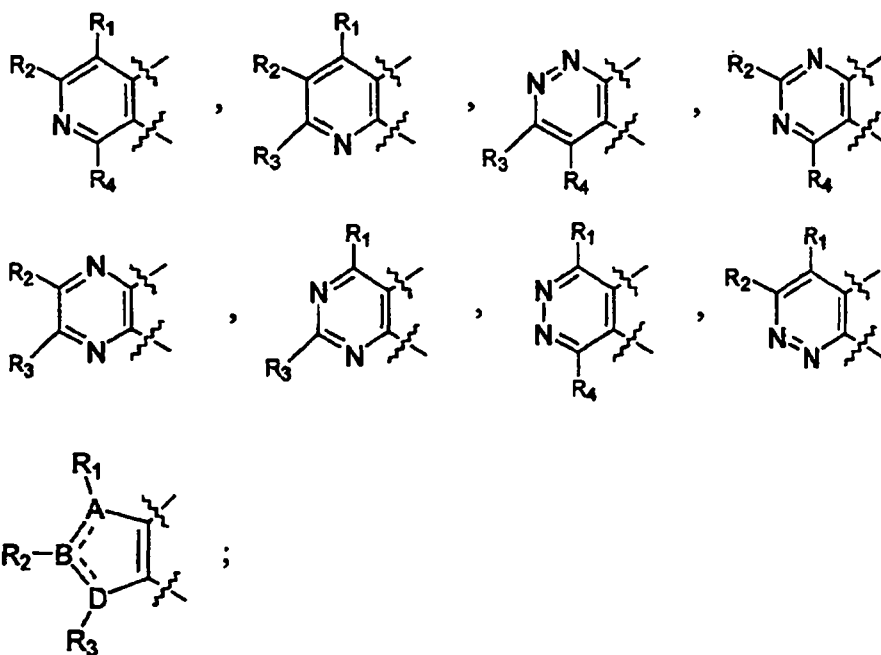
n es 0-1;

X es NH, O, S o NR;

R es alquilo de 1-6 átomos de carbono;

Y y Z son ambos carbono o N; en cuyo caso la estructura de anillos de fórmula 1 es un tricyclo 5,6,6 o 6,6,6 fusionado; o uno de Y y Z es N, O o S, y el otro es un enlace entre los dos anillos de los extremos; en cuyo caso la estructura de anillos de fórmula 1 es un tricyclo 5,5,6 o 6,5,6 fusionado; o uno de Y o Z es N y el otro es carbono; en cuyo caso la estructura de anillos de fórmula 1 es un tricyclo 5,6,6 o 6,6,6 fusionado;



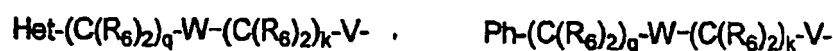
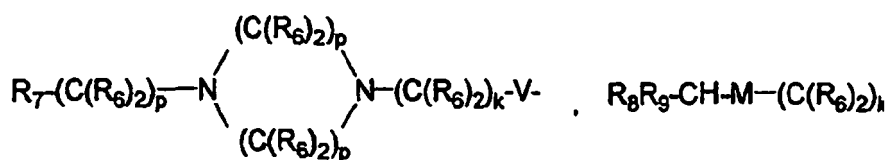


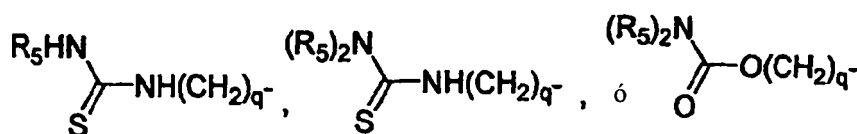
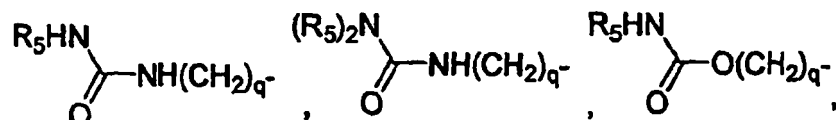
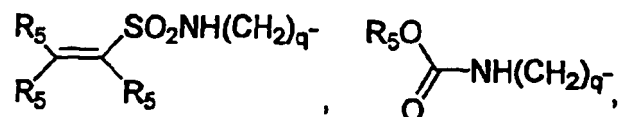
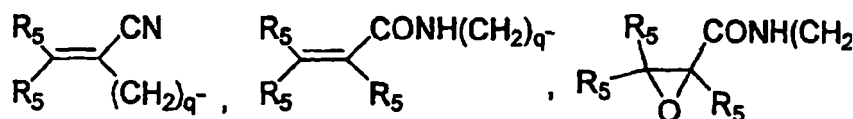
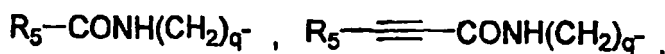
A y D son, cada uno independientemente, carbono, N, O, o S;

B es carbono o N;

la línea de puntos indica un enlace doble opcional;

R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 son, cada uno independientemente, ausentes, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, hidroxiamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, mercapto, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoilo de 2-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoxilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoxilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcóxido de 1-6 átomos de carbono, cicloalcóxido de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcánofilo de 2-7 átomos de carbono, alquenoilo de 3-7 átomos de carbono, N-alquil-N-alquencilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquencilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, alcánoloxi de 2-7 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, grupo alcánoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, grupo alquenoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, grupo alquenoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, azido, benzoilo, carboxialquilo de 2-7 carbonos, carboalcóxialquilo de 3-8 átomos de carbono,





R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-6 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminoalquilo de 4-12 átomos de carbono, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo de 5-18 átomos de carbono, N,N-dicicloalquilaminoalquilo de 7-18 átomos de carbono, morfolino-N-alquilo en el que el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono, piperidino-N-alquilo en el que el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono, N-alquil-piperazino-N-alquilo en el que cada grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono, azacicloalquil-N-alquilo de 3-11 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxialquilo de 2-8 átomos de carbono, o fenilo;

V es $(\text{CH}_2)_m$, O, S, o NR_6 ;

R_7 es NR_6 , OR_6 , J, $\text{N}(\text{R}_6)_3^+$ o $\text{NR}_6(\text{OR}_6)$;

M es NR_6 , O, S, $\text{N}[(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p\text{NR}_6\text{R}_6]$, o $\text{N}[(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p\text{-OR}_6]$;

W es NR_6 , O, S, o es un enlace;

Het es un heterociclo seleccionado de entre el grupo constituido por morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-dióxido, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano-pirrol, y tetrahidropirano; en el que el heterociclo está opcionalmente monosustituido o disustituido en carbono o nitrógeno con R_6 ; opcionalmente monosustituido o disustituido en carbono con hidroxilo, $-\text{N}(\text{R}_6)_2$, o $-\text{OR}_6$; opcionalmente monosustituido o disustituido en carbono con los radicales monovalentes $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{OR}_6$ o $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{N}(\text{R}_6)_2$; u opcionalmente monosustituido o disustituido en un carbono saturado con radicales divalentes $=\text{O}$ o $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{O}-$;

Ph es un anillo fenilo opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, ciano, azido, halometilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquiltio, mercapto, mercaptometilo, $-\text{N}(\text{R}_6)_2$, $-\text{OR}_6$, $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{OR}_6$, $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{N}(\text{R}_6)_2$ o $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_k\text{Het}$;

R_6 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1-6 átomos de carbono, alcanóilo de 2-7 átomos de carbono, carbamoilalquilo de 2-7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, hidroxicicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, o carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono; o

R_6 es fenilo opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzóilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono o alquilo de 1-6 átomos de carbono;

R_8 y R_9 son, cada uno independientemente, $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$, y $-(C(R_6)_2)_rOR_6$;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

5 $g = 1-6$;

$k = 0-4$;

$p = 2-4$;

10 $q = 0-4$;

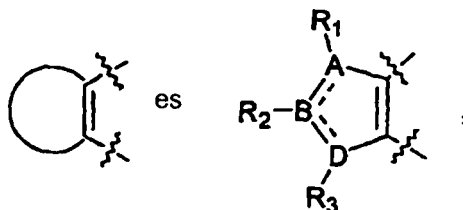
$r = 1-4$;

15 $s = 1-6$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que cuando

20



30

por lo menos uno de los enlaces entre A y B o B y D debe ser un enlace doble, y el otro debe ser un enlace simple; por lo menos uno de A, B, y D no es carbono;

sólo uno de A, B, o D puede ser O o S;

35

cuando A, B, o D es O o S, los átomos adyacentes deben ser carbono; con la condición de que cuando R_5 está unido a un átomo de nitrógeno, las estructuras resultantes no incluyen radicales $-N-C-N-$ o $-O-C-N-$; y cuando R_5 está unido a un átomo de oxígeno, las estructuras resultantes no incluyen un radical $-N-C-O-$;

40

con la condición de que cuando R_6 es alquenilo de 2-7 átomos de carbono o alquinilo de 2-7 átomos de carbono, las fracciones alquenilo o alquinilo están unidos a un átomo de nitrógeno o de oxígeno por medio de un átomo de carbono saturado en la cadena de alquenilo o alquinilo;

con la condición de que cuando V es NR_6 y R_7 es NR_6R_6 , $N(R_6)_3^+$ o $NR_6(OR_6)$, entonces $g = 2-6$;

45

con la condición de que cuando M es O o S y R_7 es OR_6 , entonces $p = 1-4$;

con la condición de que cuando V es NR_6 , O, S, entonces $k = 2-4$;

50

con la condición de que cuando V es O o S y M o W es O o S, entonces $k = 1-4$;

con la condición de que cuando W no es un enlace y Het está unido por medio de un átomo de nitrógeno, entonces $q = 2-4$; y

55

con la condición final de que cuando W es un enlace y Het está unido por medio de un átomo de nitrógeno y V es O o NR_6 o S, entonces $k = 2-4$.

La presente invención también se refiere a un método para la preparación de compuestos de fórmula 1 y a métodos para la utilización de los compuestos de fórmula 1.

60

Descripción de la invención

65 La presente invención se refiere a compuestos tricíclicos aromáticos sustituidos que contienen anillos de nicotinitrilo de fórmula 1 descrita anteriormente, así como a sales de los mismos, aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los compuestos de la presente invención inhiben la acción de ciertas proteína-quinasa, inhibiendo de este modo la proliferación anómala de ciertos tipos celulares. Los compuestos de la presente invención son, por consiguiente, útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades que sobrevienen como consecuencia de la desregulación de dichas proteína-quinasa. Los compuestos de la presente invención son agentes antineoplásicos, y son útiles para el

tratamiento o la inhibición del cáncer en mamíferos. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la inhibición de la enfermedad poliquística renal y de los pólipos del colon.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico son cualquiera de las sales conocidas útiles en la industria farmacéutica, incluidas las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, malónico, glucónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico y ácidos conocidos similares aceptables.

En la presente solicitud, en los casos en los que un sustituyente, fracción o grupo está disustituido, trisustituido y/o tetrasustituido, se entiende que los 2, 3 y/o 4 sustituyentes en el sustituyente, fracción o grupo pueden ser iguales o distintos.

El experto en la materia entenderá que los anillos heteroarilo o heteroarilo bicíclico de los compuestos de Fórmula I no contienen enlaces O-O, S-S, o S-O, ya que serían inestables. Los sistemas de anillos arílicos bicíclicos o heteroarílicos bicíclicos preferidos incluyen naftaleno, tetralina, indano, 1-indanona, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, naftiridina, benzofurano, 3-oxo-1,3-dihidroisobenzofurano, benzotiofeno, 1,1-dioxo-benzotiofeno, indol, indolina 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol, benzotriazol, 1H-indazol, indolina, indazol, 1,3-benzodioxol, benzoxazol, purina, ftalimida, cumarina, cromona, quinolina, terahidroquinolina, isoquinolina, benzimidazol, quinazolina, pirido[2,3-b]piridina, pirido[3,4-b]pirazina, pirido[3,2-c]piridazina, pirido[3,4-b]piridina, 1H-pirazol[3,4-d]pirimidina, 1,4-benzodioxano, pteridina, 2(1H)-quinolona, 1(2H)-isoquinolona, 2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol, 1,2-metilendioxi-benceno, 2-oxindol, 1,4-bencisoxazina, benzotiazol, quinoxalina, quinolina-N-óxido, isoquinolina-N-óxido, quinoxalina-N-óxido, quinazolina-N-óxido, benzoazina, ftalazina, 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroftalazina, 2-oxo-1,2-dihidroquinolina, 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina, 2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diacepina, o cinolina.

Cuando L es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, los anillos heteroarilo preferidos son piridina, pirimidina, imidazol, tiazol, tiazolidina, pirrol, furano, tiofeno, oxazol o 1,2,4-triazol.

Cualquiera de los anillos, o ambos, del grupo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico puede estar totalmente insaturado, parcialmente saturado o totalmente saturado. Un sustituyente oxo en la fracción arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo carbonilo. Un sustituyente tio en la fracción arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo tiocarbonilo.

Cuando L es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, puede estar totalmente insaturado, parcialmente saturado o totalmente saturado. El anillo heteroarilo puede estar unido a A' por medio de carbono o nitrógeno. Un sustituyente oxo en el anillo heteroarilo significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo carbonilo. Un sustituyente tio en el anillo heteroarilo significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo tiocarbonilo.

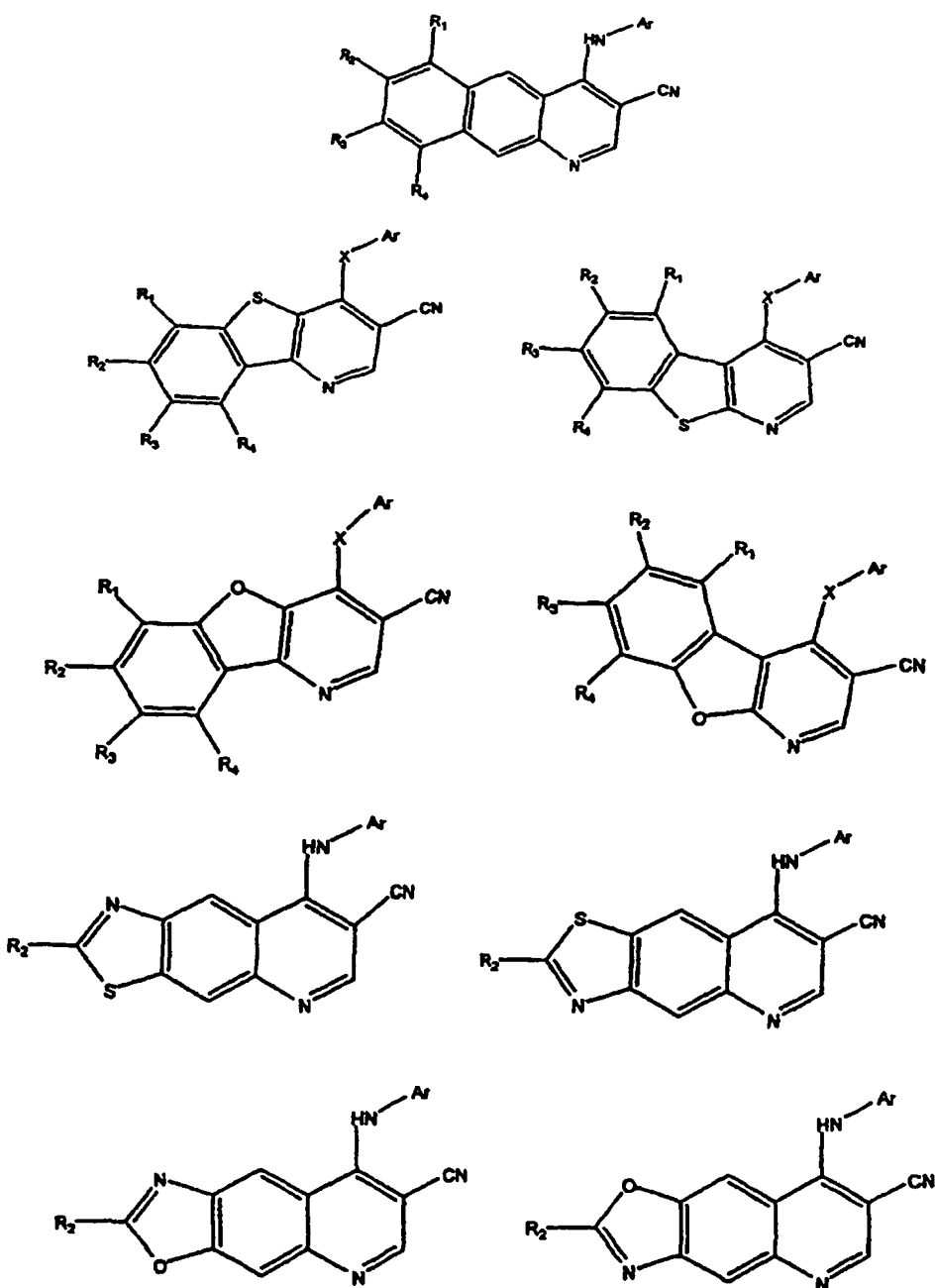
La porción alquilo de los sustituyentes alquilo, alcoxi, alcanoiloxi, alcoximetilo, alcanoiloximetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido, alcocixarbonilo, carboxialquilo, carboalcoxialquilo, alcanoilamino, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquilaminoalcoxi y N,N-dialquilaminoalcoxi incluye tanto cadenas carbonadas lineales como ramificadas. Las porciones cicloalquilo de los sustituyentes cicloalquilo, N-cicloalquilamino, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo, N,N-dicicloalquilaminoalquilo, cicloalquiltio y azacicloalquilo incluyen tanto carbociclos simples como carbociclos que contienen sustituyentes alquilo. La porción alquenoilo de los sustituyentes alquenoilo, alquenoiloxi, alquenoilsulfonamido, incluye tanto cadenas carbonadas lineales como ramificadas, y uno o más sitios de insaturación, y todos los posibles isómeros de configuración. La porción alquinilo de los sustituyentes alquinilo, alquiniilsulfonamido, alquiniiloxi, incluye tanto cadenas carbonadas lineales como ramificadas y uno o más sitios de insaturación. Carboxi se define como un radical -CO₂H. Alcocixarbonilo de 2-7 átomos de carbono se define como un radical -CO₂R'', en el que R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Carboxialquilo se define como un radical HO₂C-R''', en el que R''' es un radical alquilo divalente de 1-6 átomos de carbono. Carboalcoxialquilo se define como un radical R''O₂C-R'''- en el que R''' es un radical alquilo divalente, y en el que R'' y R''' pueden ser iguales o distintos, y tienen juntos 2-7 átomos de carbono. Alcanoil se define como un radical -COR'', en el que R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alquenoilo se define como un radical -COR'', en el que R'' es un radical alquenoilo de 2-6 átomos de carbono. Alcanoiloxi se define como un radical -OCOR'', en el que R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alcanoiloximetilo se define como un radical R''CO₂CH₂-, en el que R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alcoximetilo se define como un radical R''OCH₂-, en el que R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alquilsulfonilo se define como un radical R''SO-, en el que R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alquilsulfonilo se define como un radical R''SO₂-, en el que R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alquilsulfonamido, alquenoilsulfonamido, alquiniilsulfonamido se definen como un radical R''SO₂NH-, en el que R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono, un radical alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, o un radical alquinilo de 2-6 átomos de carbono, respectivamente. N-alquilcarbamoilo se define como un radical R''NHCO-, en el que R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. N,N-dialquilcarbamoilo se define como un radical R''R'NCO-, en el que R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono, R' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono, y R'' y R' pueden ser iguales o distintos.

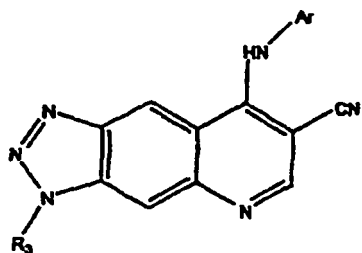
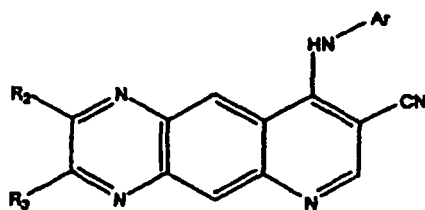
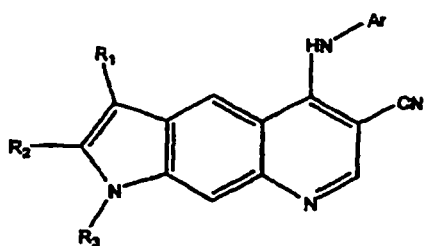
Het es un heterociclo, como se ha definido anteriormente; en algunos casos, cuando Het está sustituido con =O (carbonilo), el grupo carbonilo puede estar hidratado. Het puede estar unido W cuando q = 0 por medio de un átomo de carbono en el anillo heterocíclico, o cuando Het es un heterociclo que contiene nitrógeno que también contiene un enlace carbono-nitrógeno saturado, dicho heterociclo puede estar unido a carbono por medio del nitrógeno cuando W

es un enlace. Cuando $q = 0$ y Het es un heterociclo que contiene nitrógeno que también contiene un enlace carbono-nitrógeno no saturado, dicho átomo de nitrógeno del heterociclo puede estar unido a carbono cuando W es un enlace, y el heterociclo resultante tendrá carga positiva. Cuando Het está sustituido con R_6 , dicha sustitución puede estar en un carbono del anillo o, en el caso de un heterociclo que contiene nitrógeno, que también contiene enlace un carbono-nitrógeno saturado, dicho nitrógeno puede estar sustituido con R_6 , o en el caso de un heterociclo que contiene nitrógeno, que también contiene un enlace carbono-nitrógeno insaturado, dicho nitrógeno puede estar sustituido con R_6 , en cuyo caso el heterociclo tendrá una carga positiva. Los heterociclos preferidos incluyen piridina, morfolina 2,6-disustituida, tiomorfolina 2,5-disustituida, imidazol 2-sustituido, tiazol sustituido, imidazol N-sustituido, 1,4-piperazina N-sustituida, piperadina N-sustituida y pirrolidina N-sustituida.

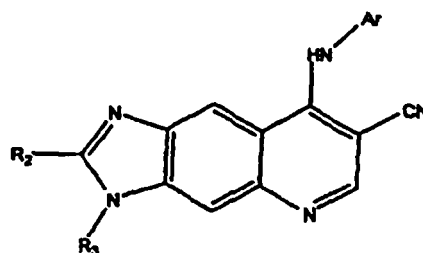
Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos; en tales casos, los compuestos de la presente invención incluyen los diastereómeros individuales, los racematos y los enantiómeros R y S individuales de los mismos. Algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más enlaces dobles; en tales casos, los compuestos de la presente invención incluyen cada uno de los posibles isómeros de configuración, así como las mezclas de dichos isómeros.

Los compuestos preferidos de la invención se seleccionan de entre:





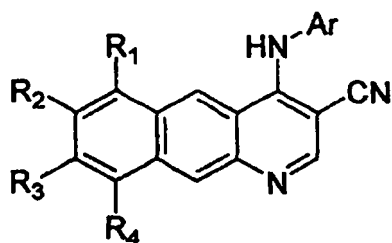
y



en los que Ar, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se ha definido anteriormente.

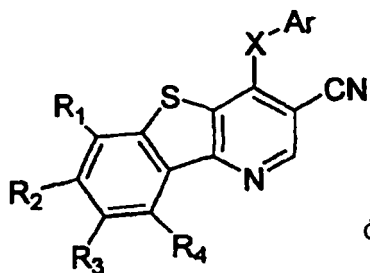
A continuación se describen compuestos más preferidos de la presente invención. A no ser que se indique lo contrario, los sustituyentes son como se ha definido anteriormente.

A. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura

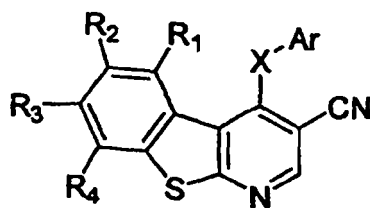


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

B. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



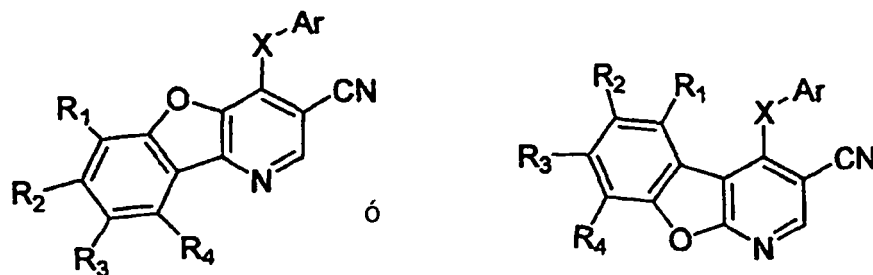
ó



X se selecciona de entre NH, azufre u oxígeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

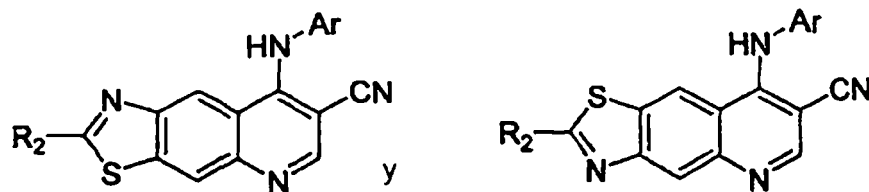
C. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



X se selecciona de entre NH, azufre u oxígeno;

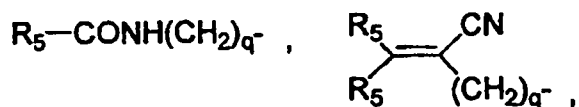
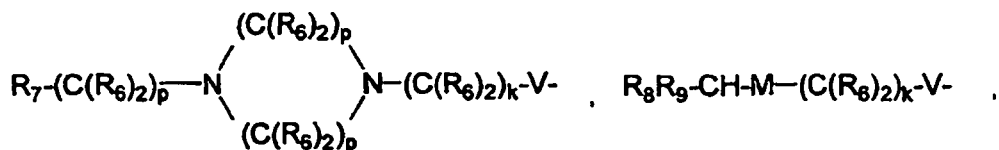
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

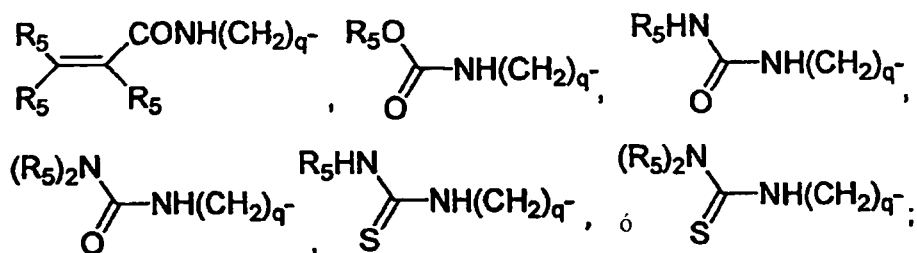
D. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



en los que

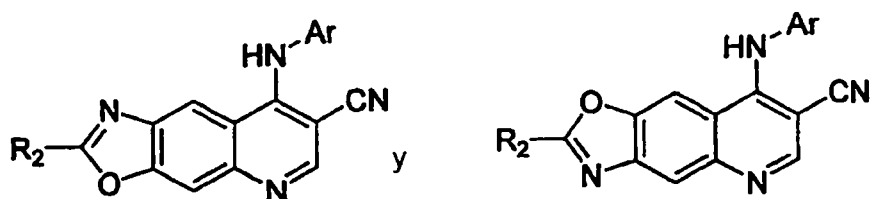
R_2 es hidrógeno, amino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoilo de 2-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono,



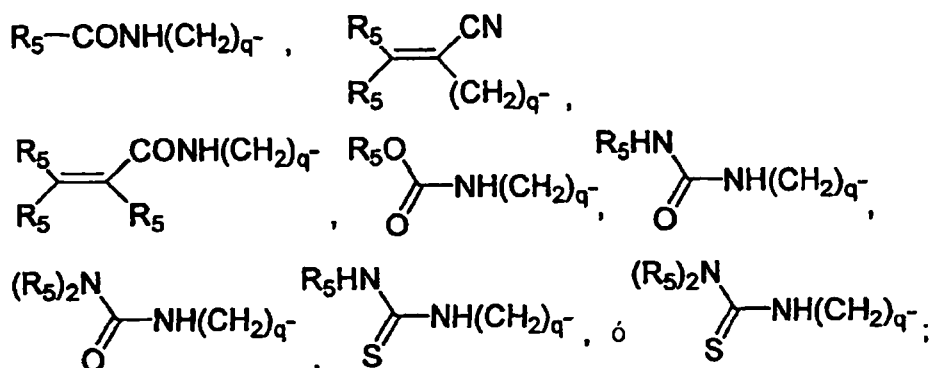
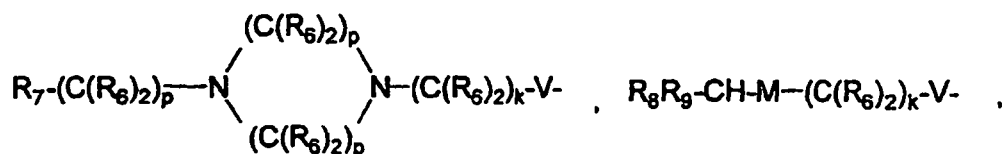


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

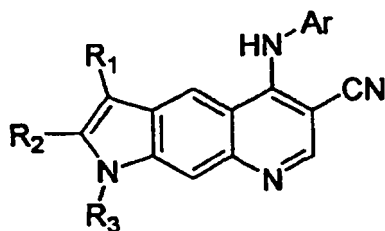
E. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



R₂ es hidrógeno, amino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, alcanoilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, alquinoilo de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono,



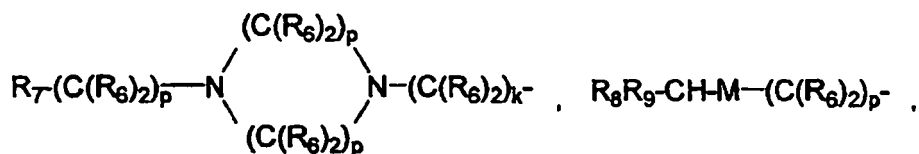
F. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



R_1 es hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo, N-alquilaminometilo de 2-6 átomos de carbono, N,N-dialquilaminometilo de 3-12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminometilo de 4-9 átomos de carbono, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo de 5-16 átomos de carbono, N,N-dicicloalquilaminometilo de 7-18 átomos de carbono, morfolino-N-metilo, piperidino-N-metilo, N-alquil-piperazino-N-metilo en el que el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono, azacicloalquil-N-metilo de 3-6 átomos de carbono, N-(hidroxialquil)aminometilo de 3-7 átomos de carbono, N,N-di(hidroxialquil)aminometilo de 5-12 átomos de carbono, N-(hidroxicicloalquil)aminometilo de 4-9 átomos de carbono, N-(hidroxicicloalquil)-N-(hidroxialquil)aminoalquilo de 6-16 átomos de carbono, o N,N-di(hidroxicicloalquil)aminometilo de 7-18 átomos de carbono;

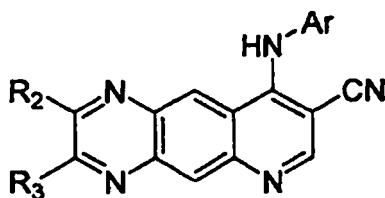
R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 2-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo,



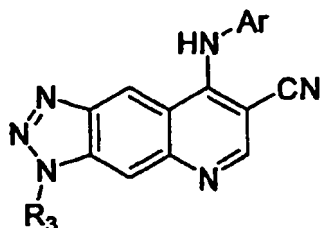
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

G. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura

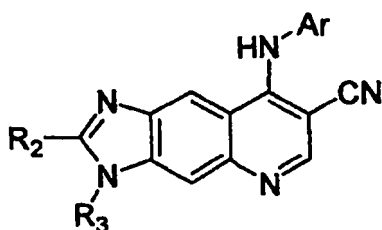


R_2 y R_3 son hidrógeno;

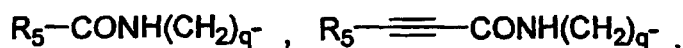
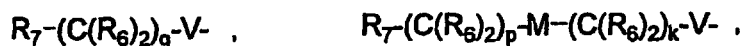
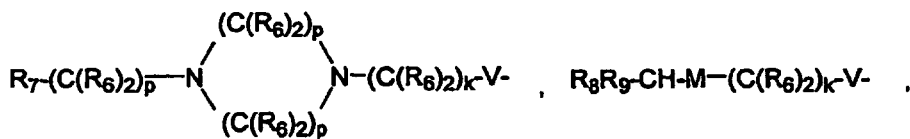
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

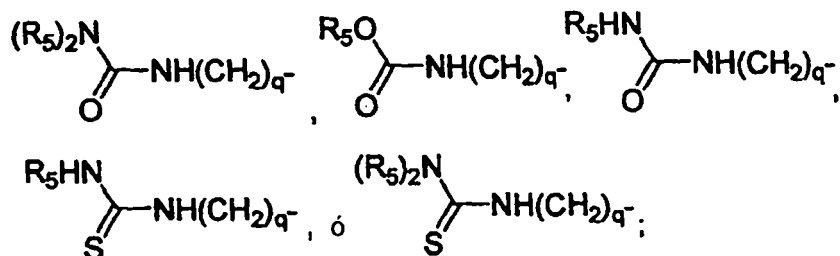
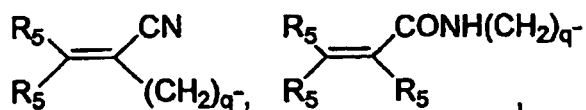


20 I. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura

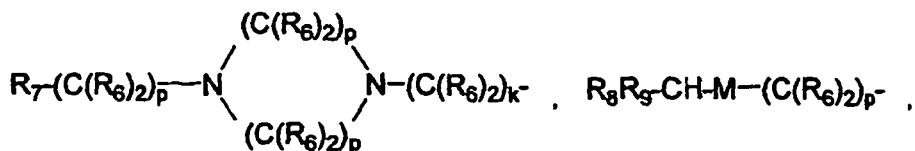


R₂ es hidrógeno, amino, hidroxiamino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoxilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, ciano, carbamilo, alcoxycarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanilo de 2-7 átomos de carbono, N-alquil-N-alquencilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquencilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, alcanilo de 1-6 átomos de carbono, alquinoxilo de 3-8 átomos de carbono, alquinoxilo de 3-8 átomos de carbono, carbamilo, N-alquilcarbamilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamilo de 3-13 átomos de carbono, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono.



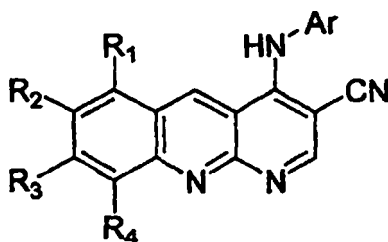


R_3 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 2-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo,



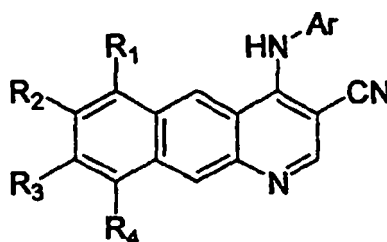
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

J. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

K. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanóilo de 2-7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoiilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, alquinoilo de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

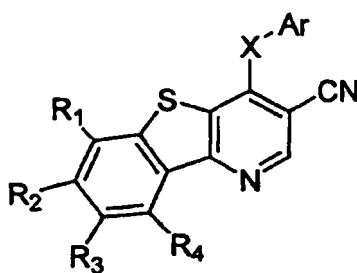
Ar es el radical:



R₁ y R₄ son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

L. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanóilo de 2-7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoiilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, alquinoilo de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:

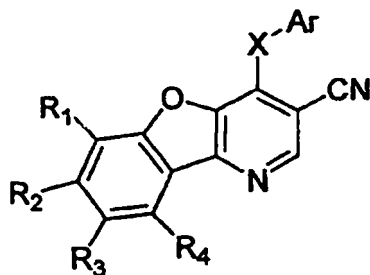


R₄ es hidrógeno,

y uno o dos de los sustituyentes R₁, R₂ y R₃ son como se ha definido anteriormente, y el resto es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

M. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:

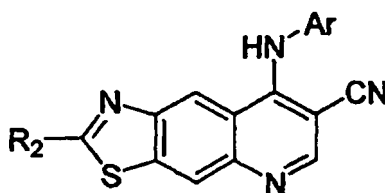


R₄ es hidrógeno,

y uno o dos de los sustituyentes R₁, R₂ y R₃ son como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, y el resto es hidrógeno;

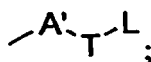
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

N. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura

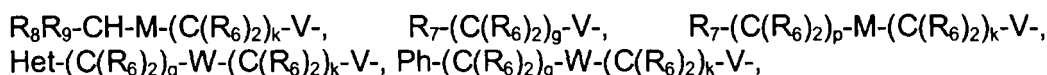
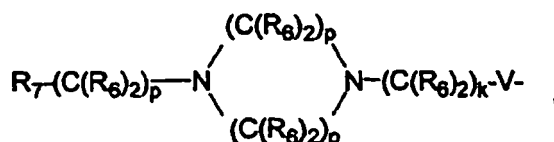


Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:

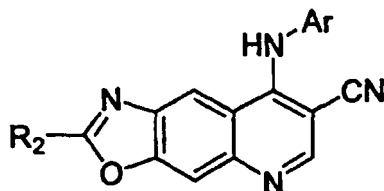


R₂ es hidrógeno, amino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alquinoxio de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanóilo de 2-7 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, alcanóiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamilo, N-alquilcarbamóilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamóilo de 3-13 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono.



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

O. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



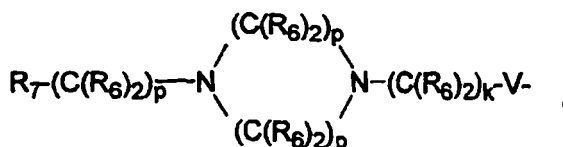
Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenido de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanóilo de 2-7 átomos de carbono, benzóilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:



R₂ es hidrógeno, amino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometi-

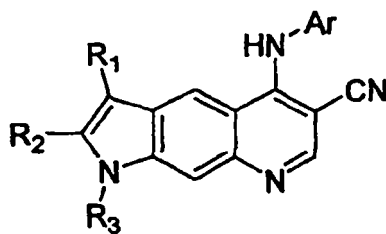
lo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcóxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono,



o $\text{R}_8\text{R}_9\text{-CH-M-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_k\text{-V-}$, $\text{R}_7\text{-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_g\text{-V-}$, $\text{R}_7\text{-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_p\text{-M-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_k\text{-V-}$,
 $\text{Het-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_q\text{-W-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_k\text{-V-}$, $\text{Ph-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_q\text{-W-(C(R}_6\text{)}_2\text{)}_k\text{-V-}$,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

P. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



Ar es un anillo fenilo, que puede opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquínilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

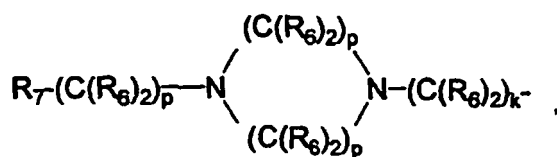
Ar es el radical:



R₁ es hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo, N-alquilaminometilo de 2-6 átomos de carbono, N,N-dialquilaminometilo de 3-12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminometilo de 4-9 átomos de carbono, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo de 5-16 átomos de carbono, N,N-dicicloalquilaminometilo de 7-18 átomos de carbono, morfolino-N-metilo, piperidino-N-metilo, N-alquil-piperazino-N-metilo en el que el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono, azacicloalquil-N-metilo de 3-6 átomos de carbono, N-(hidroxialquil)aminometilo de 3-7 átomos de carbono, N,N-di(hidroxialquil)aminometilo de 5-12 átomos de carbono, N-(hidroxicicloalquil)aminometilo de 4-9 átomos de carbono, N-(hidroxicicloalquil)-N-(hidroxialquil)aminoalquilo de 6-16 átomos de carbono, o N,N-di(hidroxicicloalquil)aminometilo de 7-18 átomos de carbono;

R₂ es hidrógeno;

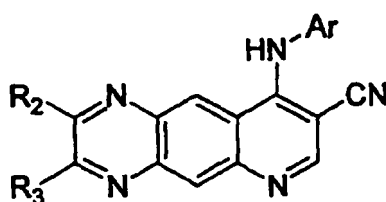
R₃ es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquínilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 2-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo,



$R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_p$, $R_7-(C(R_6)_2)_p$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_p$, $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_p$, $Ph-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_p$,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Q. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquínilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoil de 2-7 átomos de carbono, benzoilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

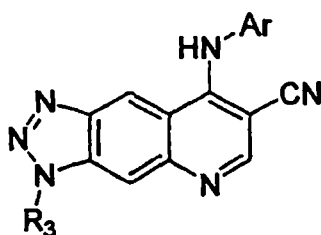
Ar es el radical:



R_2 y R_3 son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

R. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquínilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi,

alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

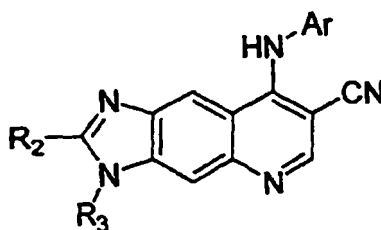
Ar es el radical:



R₃ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

S. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura

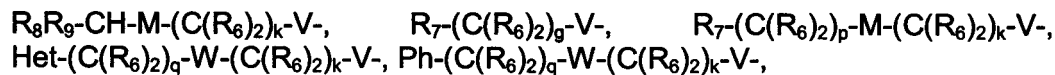


Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoílo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

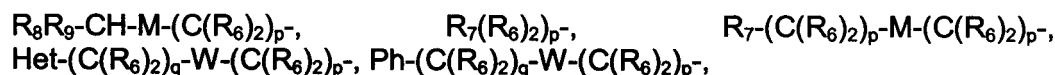
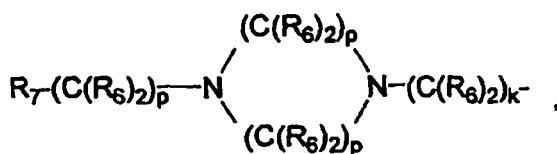
Ar es el radical:



R₂ es hidrógeno, amino, hidroxiamino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoílo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquenoilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquinoilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, N-alquil-N-alquenoilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenoilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono,

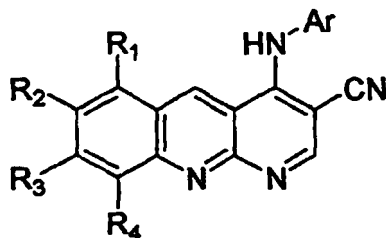


R_3 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 2-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo,



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

T. Compuestos según la fórmula 1, que tienen la estructura



Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, benzoilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:



R_1 y R_4 son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro grupo de compuestos preferidos de la presente invención está constituido por aquellos en los que:

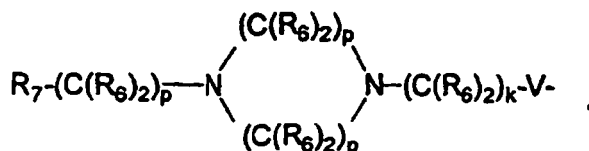
- 1) Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoihamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoihoxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoilhoxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoilhoxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:

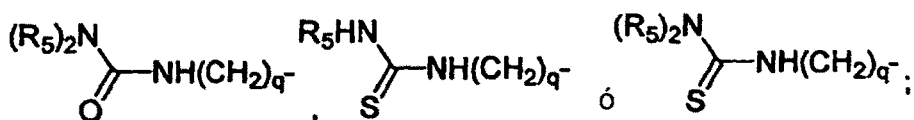
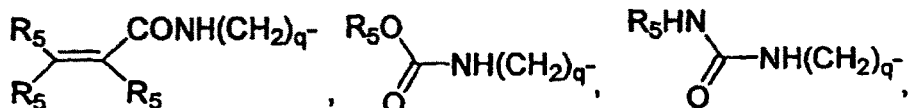
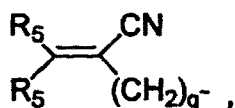


- 2) X es NH, S, o O;

- 3) R₂ es hidrógeno, amino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenoilhoxi de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquil-sulfinilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, alcanoihoxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoilhoxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoilhoxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono,



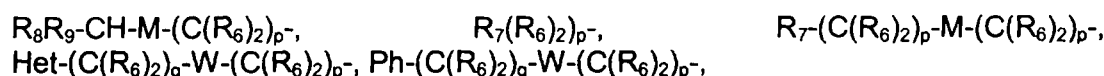
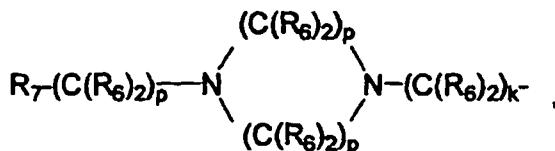
R₈R₉---CH---M---(C(R₆)₂)_k---V-, R₇(C(R₆)₂)_g---V-, R₇(C(R₆)₂)_p---M---(C(R₆)₂)_k---V-,
Het---(C(R₆)₂)_q---W---(C(R₆)₂)_k---V-, Ph---(C(R₆)₂)_q---W---(C(R₆)₂)_k---V-, R₅---CONH(CH₂)_q-,



- 4) R₁ es hidrógeno, hidroximetilo, aminometilo, N-alquilaminometilo de 2-6 átomos de carbono, N,N-dialquilaminometilo de 3-12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminometilo de 4-9 átomos de carbono, N-ci-

cloalquil-N-alquilaminoalquilo de 5-16 átomos de carbono, N,N-dicicloalquilaminometilo de 7-18 átomos de carbono, morfolino-N-metilo, piperidino-N-metilo, N-alquil-piperazino-N-metilo en el que el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono, azacicloalquil-N-metilo de 3-6 átomos de carbono, N-(hidroxialquil) aminometilo de 3-7 átomos de carbono, N,N-di(hidroxialquil)aminometilo de 5-12 átomos de carbono, N-(hidroxicicloalquil)aminometilo de 4-9 átomos de carbono, N-(hidroxicicloalquil)-N-(hidroxialquil)aminoalquilo de 6-16 átomos de carbono, o N,N-di(hidroxicicloalquil)aminometilo de 7-18 átomos de carbono; y/o

- 5) R_3 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 2-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo,



siendo especialmente preferido que R_3 sea hidrógeno;

Los compuestos específicamente preferidos de la presente invención incluyen:

- a) 4-(4-fenoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- b) 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- c) 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanolilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- d) 7,8-dimetoxi-4-(4-fenoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- e) 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanolilino)-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- f) 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- g) 4-(2,4-dicloroanilino)-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- h) 4-(2,4-dicloroanilino)-7,8-dihidroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- i) 8-(3,4,5-trimetoxianilino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- j) 9-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanolilino)pirido[2,3-g]quinoxalina-8-carbonitrilo,
- k) 8-(5-metoxi-2-metilanolilino)-2-{[2-(4-morfolinil)etil]amino}imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- l) 2-{[2-(4-morfolinil)etil]amino}-8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- m) 2-amino-8-(4-fenoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- n) 8-(3-bromo-fenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- o) 8-(2-bromo-4-clorofenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- p) 8-(2-bromo-4-cloro-5-metoxifenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- q) 8-(2-cloro-5-metoxifenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- r) 8-(3-hidroxi-4-metilfenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- s) 8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,

ES 2 281 372 T3

	t)	8-(4-fenoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
	u)	2-(clorometil)-8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
5	v)	2-(4-morfolinilmetil)-8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
	w)	8-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanolino)-3-[2-(4-morfolinil)etil]-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
10	x)	3-[2-(4-morfolinil)etil]-8-(4-fenoxianilino)-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
	y)	8-[(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenil)amino]-tiazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
	z)	4-(3-bromofenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
15	aa)	4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	bb)	4-(2,4-diclorofenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
20	cc)	4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	dd)	4-(4-fenoxifenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	ee)	4-(3-idroxi-4-metilfenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
25	ff)	4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	gg)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
30	hh)	8-amino-4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanolino)[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	ii)	4-(3-bromoanilino)-6-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	jj)	6-amino-4-(3-bromoanilino)[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
35	kk)	4-(3-bromofenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	ll)	4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
40	mm)	4-(3-idroxi-4-metilfenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	nn)	4-(4-fenoxifenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	oo)	4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
45	pp)	4-(2,4-dicloroanilino)-8-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	qq)	4-(3-bromoanilino)-8-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
50	rr)	8-amino-4-(3-bromoanilino)[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	ss)	N-[4-(3-bromoanilino)-3-ciano[1]benzotieno[3,2-b]piridin-8-il]acrilamida,
	tt)	N-[4-(3-bromoanilino)-3-ciano[1]benzotieno[3,2-b]piridin-6-il]acrilamida,
55	uu)	4-(2,4-dicloroanilino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	vv)	4-(2,4-dicloroanilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
60	ww)	4-(2,4-dicloroanilino)-7-idroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	xx)	4-(2,4-dicloroanilino)-8-idroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	yy)	4-(2,4-dicloroanilino)-7-[2-(dimetilamino)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
65	zz)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanolino)-7-metoxi-8-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,

ES 2 281 372 T3

aaa)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
bbb)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
ccc)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
ddd)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
eee)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
fff)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
ggg)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
hhh)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
iii)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
jjj)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
kkk)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
lll)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
mmm)	8-(2-cloroetoxi)-4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
nnn)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
ooo)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-8-(3-cloropropoxi)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
ppp)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(3-morfolin-4-il-propoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
qqq)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
rrr)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
sss)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
ttt)	4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
uuu)	8-(3-cloropropoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
vvv)	4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(3-morfolin-4-il-propoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
www)	4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
xxx)	4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,

ES 2 281 372 T3

	yyy)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
	zzz)	8-(2-cloroetoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
5	aaaa)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[b][1,8]-naftiridina-3-carbonitrilo,
10	bbbb)	8-(2-cloroetoxi)-4-{3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]anilino}-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
	cccc)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo-[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
15	dddd)	4-{3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]anilino}-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
	eeee)	4-(2,4-dicloroanilino)-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
20	ffff)	8-(2-cloroetoxi)-4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-etoxibenzo[g]-quinolina-3-carbonitrilo,
	gggg)	8-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxibenzo[g]-quinolina-3-carbonitrilo,
25	hhhh)	7-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxibenzo[g]-quinolina-3-carbonitrilo,
	iiii)	8-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-7-metoxibenzo[g]-quinolina-3-carbonitrilo,
30	jjjj)	7-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-8-metoxibenzo[g]-quinolina-3-carbonitrilo,
	kkkk)	7-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
35	llll)	8-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	mmmm)	4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-7-(2-cloroetoxi)-8-metoxibenzo[g]-quinolina-3-carbonitrilo,
40	nnnn)	4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-8-(2-cloroetoxi)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	oooo)	7-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
45	pppp)	8-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	qqqq)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-etoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
50	rrrr)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-etoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo-[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	ssss)	Éster etílico del ácido ({2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-8-etoxibenzo[g]quinolina-7-iloxi]-etil}-etoxicarbonilmetil-amino)-acético,
55	tttt)	Éster etílico del ácido ({2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-7-etoxibenzo[g]quinolina-8-iloxi]-etil}-etoxicarbonilmetilamino)-acético,
	uuuu)	2-(carbamoilmetil-{2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-7-etoxibenzo[g]quinolina-8-iloxi]-etil}-amino)-acetamida,
60	vvvv)	4-(2,4-dicloroanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	wwwv)	4-(2,4-dicloroanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
65	xxxx)	8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,

ES 2 281 372 T3

	yyyy)	7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
5	zzzz)	7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	aaaaa)	8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
10	bbbbb)	4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)-etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	ccccc)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)-etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
15	ddddd)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)-etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	eeeee)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]-8-metoxibenzo[g]-quinolina-3-carbonitrilo,
20	fffff)	4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	ggggg)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
25	hhhhh)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)-etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	iiiiii)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
30	jjjjj)	4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)-etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	kkkkk)	4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
35	lllll)	4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
40	mmmmm)	4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	nnnnn)	4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
45	ooooo)	4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	ppppp)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
50	qqqqq)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	rrrrr)	4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
55	sssss)	4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
60	ttttt)	8-(benciloxi)-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)amino]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	uuuuu)	4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)amino]-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,

65 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

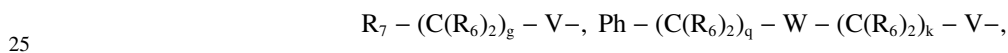
ES 2 281 372 T3

También se incluyen en la presente invención compuestos útiles como intermediarios para la producción de los compuestos de fórmula 1 descritos anteriormente. Dichos intermediarios incluyen específicamente los siguientes:

- a) 4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- b) 4-clorobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- d) 7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- e) 4-cloro-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- h) 8-oxo-5-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,8-dihidro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- i) 8-oxo-5,8-dihidro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- j) 8-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- k) 2-amino-8-oxo-5-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,8-dihidroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- l) 2-amino-8-oxo-5,8-dihidroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- m) 2-amino-8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- n) 8-oxo-5,8-dihidroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- o) 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- p) 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolin-8-il(3,4,5-trimetoxifenil)formamida,
- q) 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolin-8-il(4-fenoxifenil)formamida,
- t) 3-[2-(4-morfolinil)etil]-8-oxo-5,8-dihidro-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- u) 8-cloro-3-[2-(4-morfolinil)etil]-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- w) 8-hidroxi[1,3]tiazol[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo
- y) 4-hidroxibenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- z) 4-clorobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- aa) 4-hidroxi-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- bb) 4-cloro-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- cc) 4-cloro-6-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- ee) 4-hidroxibenzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- ff) 4-clorobenzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- gg) 7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- hh) 8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- ii) 4-cloro-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- jj) 4-cloro-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- oo) 8-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- pp) 7-(2-cloroetoxi)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- qq) 4-cloro-7-metoxi-8-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- rr) 4-cloro-8-metoxi-7-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,

- | | |
|-----|---|
| ss) | 7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo, |
| tt) | 4-cloro-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo, |
| uu) | 8-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo, y |
| vv) | 4-cloro-8-(2-cloroetoxi)-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo. |

Los compuestos e intermediarios de la presente invención comprendidos en la Fórmula 6 pueden prepararse como se describe a continuación y en el Diagrama de flujo 1, en el que Ar, X y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria. R₁' , R₂' , R₃' y R₄' son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, hidroxiamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, mercapto, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoxilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoxilo de 2-6 átomos de carbono, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanilo de 2-7 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquil-N-alquenoilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenoilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono.



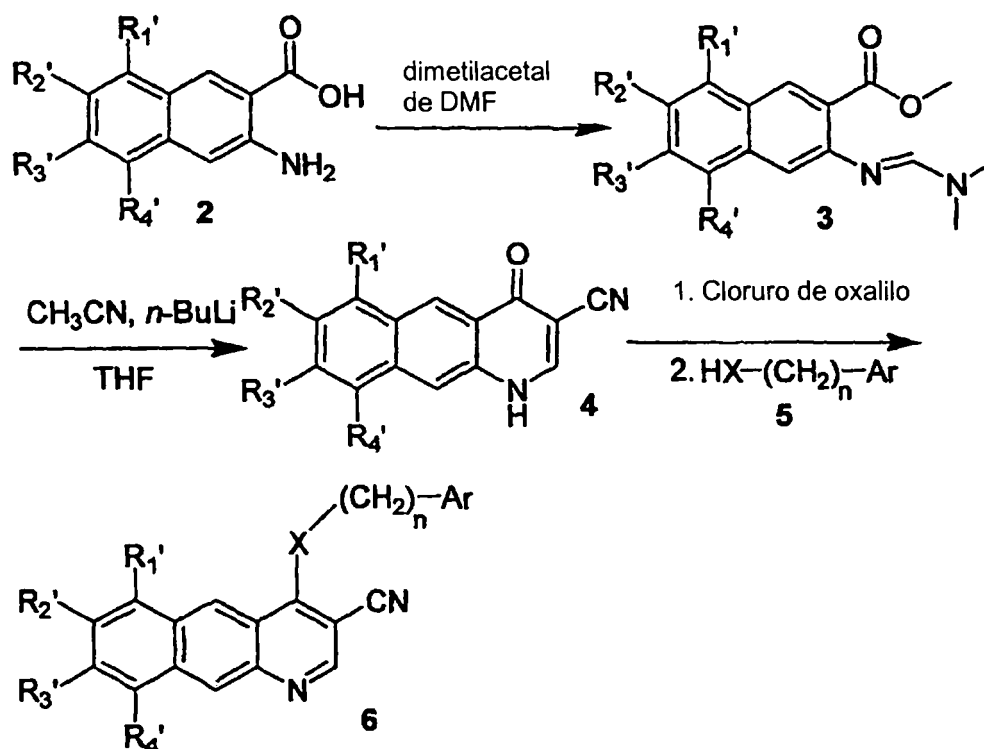
en los que V , R_6 , R_7 , W , Ph , g , k y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

La reacción de los ácidos 3-amino-2-naftoicos (Fórmula 2) con dimetilacetato de dimetilformamida, con o sin disolvente, proporciona los intermediarios de Fórmula 3. La reacción de 3 con el anión de litio de acetonitrilo preparado utilizando una base tal como n-butil-litio o similares, en un disolvente inerte da lugar a las 3-ciano-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolinas 4 o a los tautómeros de 3-ciano-4-hidroxibenzo[g]quinolina. El calentamiento de 4, con o sin disolvente, con un agente de cloración, tal como oxícloruro de fósforo o cloruro de oxalilo, proporciona las 4-cloro-3-cianobenzo[g]quinolinas correspondientes. La condensación de las 4-cloro-3-cianobenzo[g]quinolinas con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5, $\text{HX}-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, en el que Ar, X y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona las 3-cianobenzo[g]quinolinas de Fórmula 6. La condensación puede acelerarse calentando la mezcla de reacción junto con un equivalente de clorhidrato de piridina, o utilizando bases tales como triálquilaminas, hidruro de sodio en un disolvente inerte, alcóxidos de sodio o de potasio en un disolvente alcohólico, o utilizando catalizadores de metales de transición, tales como tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) o similares, junto con ligandos tales como, sin limitarse a los mismos, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo y fosfato de potasio, o similares, en un disolvente inerte. En los casos en los que los sustituyentes pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en los que los sustituyentes pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. Cuando Ar contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con las 4-cloro-3-cianobenzo[g]quinolinas sustituidas. Los grupos protectores adecuados incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos protectores de ter-butoxicarbonilo (BOC), β -trimetilsililetanosulfonamida (SES), benciloxicarbonilo (CBZ) y bencilo (Bn). El primero de los grupos protectores mencionados anteriormente puede eliminarse de los productos finales de Fórmula 6 por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético; mientras que el segundo de dichos grupos protectores puede eliminarse con una sal de flúor, tal como fluoruro de cesio o fluoruro de tetrabutilamonio. Los dos últimos grupos protectores pueden eliminarse por hidrogenación catalítica o sodio en amoníaco. En los casos en los que Ar contiene grupos hidroxilo, es posible que los grupos hidroxilo tengan que protegerse antes de la formación del producto final. Los grupos protectores adecuados incluyen, sin limitarse a los mismos, grupos protectores de t-butildimetilsililo, tetrahidropirano o bencilo. Los dos primeros grupos protectores mencionados anteriormente pueden eliminarse de los productos finales de Fórmula 6 por tratamiento con un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico, mientras que el último grupo protector puede eliminarse por hidrogenación catalítica. Los ácidos 3-amino-2-naftoicos de Fórmula 2 están comercializados o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica de entre compuestos mencionados en las siguientes referencias:

Zhu, Z.; Drach, J.C.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.*, **63**, 977-983, (1998); Kienzle, F. *Helv. Chim. Acta.*, **63**, 2364-2369, (1980), Kobayashi, K.; Kanno, C.; Seko, S.; Sugimoto, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3111-317, (1992),
 65 Levy, L. A. *Synth. Commun.*, **13**, 639-48 (1983) y Moder, K. P.; Leonard, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2613-24 (1982).

Los expertos en la materia apreciarán que el sustituyente 4-hidroxi del tautómero de benzoquinolina puede convertirse en un grupo saliente tal como halógeno, tosilo, mesilo, aril- o alquil-sulfonato, preferiblemente trifluorometanosulfonato, y similares.

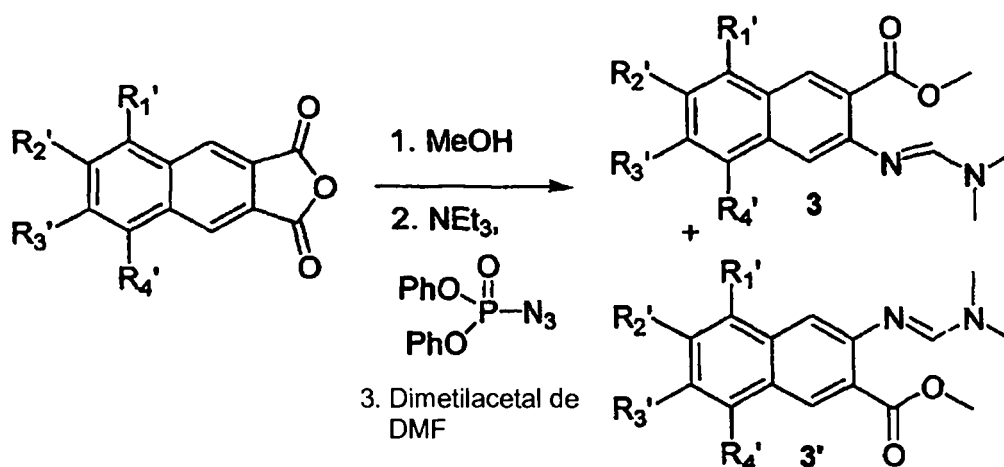
Diagrama de flujo 1



El intermediario 3 también puede prepararse como se describe a continuación y en el Diagrama de flujo 1'.

La reacción de los compuestos de nafto[2,3-*c*]furan-1,3-diona sustituida (McOmie, John F.W.; Perry, David H. Synthesis (1973), volumen 7, 416-417) con un alcohol tal como metanol, con o sin una base tal como hidruro de sodio, proporciona los ácidos 3-(metoxicarbonil)-2-naftoicos sustituidos en forma de mezcla de isómeros geométricos si R_1' es distinto de R_4' y/o R_2' es distinto de R_3' . El tratamiento de los ácidos 3-(metoxicarbonil)-2-naftoicos con difenilfosforil-azida y una base tal como trietilamina en un disolvente inerte, seguido por tratamiento con una solución acuosa de acetona, o similares, proporciona los correspondientes 3-amino-2-naftoatos de metilo sustituidos, que, cuando se hacen reaccionar con dimetilacetal de dimetilformamida, con o sin disolvente, proporcionan los intermediarios de Fórmula 3 (y el isómero geométrico 3' si R_1' es distinto de R_4' y/o R_2' es distinto de R_3'). La separación de los isómeros geométricos puede llevarse a cabo por cromatografía en gel de sílice u otros métodos de purificación en cualquier etapa de la preparación del intermediario de Fórmula 3. Las transformaciones químicas mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo de forma separada en cada isómero. Si una mezcla de isómeros geométricos de Fórmula 3 y 3' se convierte en los compuestos de Fórmula 6, puede llevarse a cabo una separación cromatográfica en la mezcla de los productos de Fórmula 6 o de cualquiera de los intermediarios formados en esta secuencia.

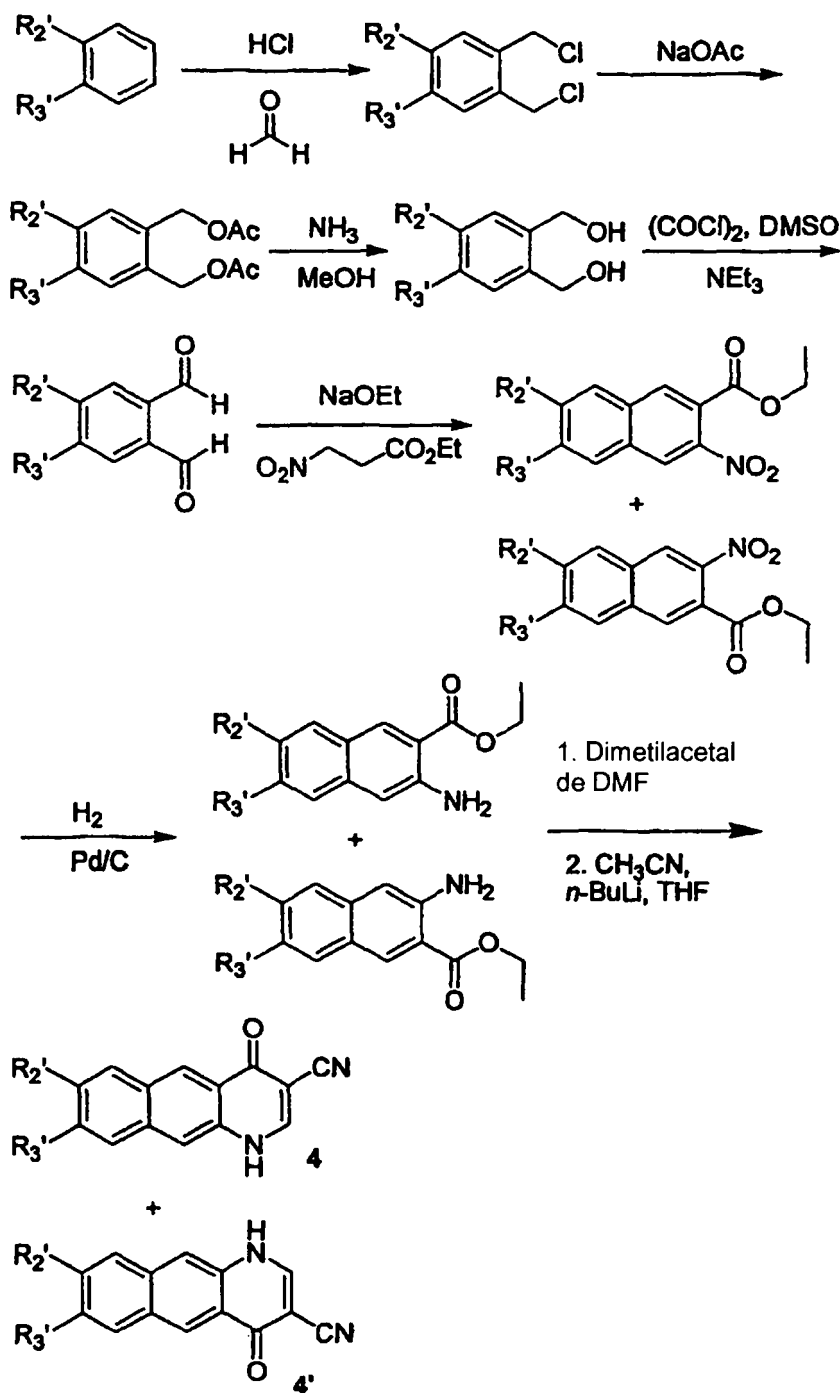
Diagrama de flujo 1'



El intermediario 4 también puede prepararse como se describe más adelante y en el Diagrama de flujo 1''.

La reacción de compuestos de fenilo con sustituyentes R_{2'} y R_{3'} ricos en electrones, tal como alcoxi de 1 a 6 carbonos o, por ejemplo, una fracción haloalcoxi de fórmula R₇-(C(R₆)₂)_g-V- en el que R₆ es hidrógeno, R₇ es un halógeno, V es oxígeno y g = 2-6, con una solución de formol y ácido clorhídrico proporciona los intermediarios de 1,2-bis(clorometil)benceno sustituido. El calentamiento de dichos intermediarios de 1,2-bis (clorometil)benceno sustituido con acetato de sodio en ácido acético proporciona los correspondientes compuestos de 1,2-bis(acetiloximetil)benceno sustituido, que pueden convertirse en los correspondientes intermediarios de 1,2-bis(hidroximetil)benceno por reacción con metanol saturado de amonio o hidróxido de sodio acuoso. La oxidación de los intermediarios de 1,2-bis(hidroximetil)benceno sustituido empleando cloruro de oxalilo, dimetilsulfóxido y trietilamina en un disolvente inerte, tal como cloruro de metileno, proporciona los intermediarios de ftalaldehído sustituido. La reacción de los intermediarios de ftalaldehído sustituido con un exceso de un éster de 3-nitropropanoato tal como 3-nitropropanoato de etilo (como se describe por Kienzle, F. *Helv. Chim. Acta*, 63, 2364-2369, (1980)) y etóxido de sodio en etanol proporciona los correspondientes intermediarios de 3-nitro-2-naftoato de etilo en forma de mezcla de isómeros geométricos si R_{2'} es distinto de R_{3'}. La reducción de los intermediarios de 3-nitro-2-naftoato de etilo sustituido mediante hidrogenación catalítica con paladio en carbono o platino en carbono en tetrahydrofurano proporciona los intermediarios de 3-amino-2-naftoato de etilo sustituido en forma de mezcla de isómeros geométricos si R_{2'} es distinto de R_{3'}. La reacción de los intermediarios 3-amino-2-naftoato de etilo sustituido con dimetilacetal de dimetilformamida, con o sin disolvente, seguido por reacción con el anión de litio de acetonitrilo preparado utilizando una base tal como n-butil-litio, o similares, en un disolvente inerte, da lugar a las 3-ciano-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[g]quinolinas 4 (y al isómero geométrico 4' si R_{2'} es distinto de R_{3'}) o a los tautómeros de 3-ciano-4-hidroxibenczo[g]quinolina. La separación de los isómeros geométricos puede llevarse a cabo por cromatografía en gel de sílice u otros métodos de purificación en cualquier etapa durante la preparación del intermediario de Fórmula 4. Las transformaciones químicas mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo de forma separada en cada isómero. Si una mezcla de isómeros geométricos de Fórmula 4 y 4' se convierte en los compuestos de Fórmula 6, puede llevarse a cabo una separación cromatográfica en la mezcla de los productos de Fórmula 6 o de cualquiera de los intermediarios formados en esta secuencia.

Diagrama de flujo 1''

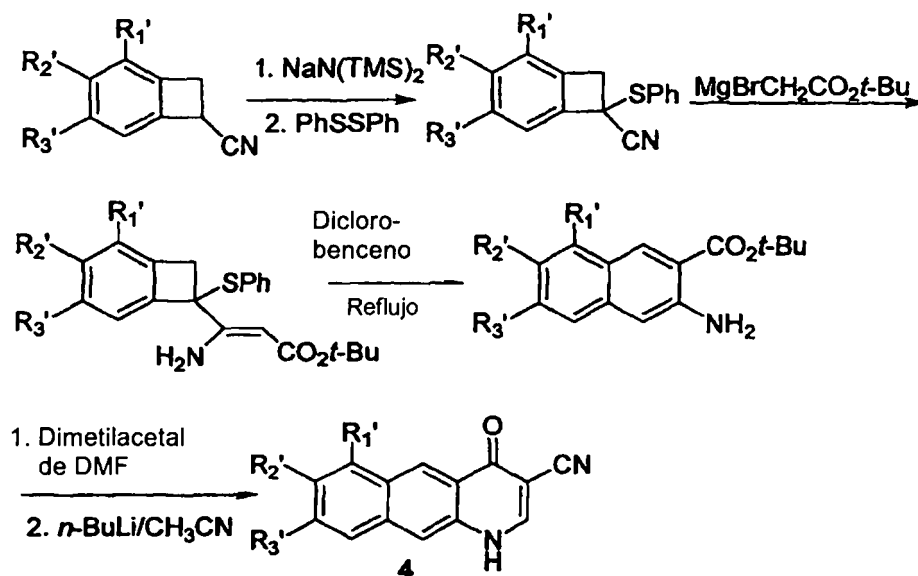


El intermediario 4 también puede prepararse como se describe a continuación y en el Diagrama de flujo 1'''.

Los biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno-7-carbonitrilos en los que los sustituyentes R₁', R₂' y R₃' son alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo benciloxi de fórmula Ph-(C(R₆)₂)_q-W-(C(R₆)₂)_k-V-, en el que R₆ es hidrógeno, W es un enlace, V es oxígeno y k = 0, q = 1, pueden sintetizarse en forma de regioisómeros puros empleando procedimientos conocidos en la técnica, como se describe en las siguientes referencias: Kametani, T. *et al. J. Het. Chem.*, 11, 179, (1974), Kametani, T.; Kondoh, H.; Tsubuki, M.; Honda, T. *J. Chem. Soc Perkin Trans. 1*, 5 (1990), Kametani, T.; Kato, Honda, T. Fukumoto, K. *J. Chem. Soc Perkin 1*, 2001 (1990), Kametani, T.; Kajiwara, M.; Takahashi, T.; Fukumoto, K. *Tetrahedron*, 31, 949 (1975) y Honda, T. Toya, T. *Heterocycles*, 33, 291 (1992). La reacción de los biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno-7-carbonitrilos sustituidos con una base tal como (bistrimetilsilil)amida de sodio o *n*-butil-litio a -78°C, y similares, proporciona el correspondiente anión α al grupo ciano, que se hace reaccionar después con un electrófilo adecuado, tal como un disulfuro de difenilo PhSSPh

sustituido (en el que Ph es como se ha definido anteriormente en la presente memoria), para dar lugar a los 7-fenil-sulfanilbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilos sustituidos tras el calentamiento hasta la temperatura ambiente. La reacción de dichos intermediarios con la sal de bromuro de magnesio de un éster tal como, sin limitación, acetato de *t*-butilo a 0°C en un disolvente inerte, tal como éter o tetrahidrofurano y similares, proporciona los correspondientes ésteres *ter*-butilicos sustituidos del ácido 3-amino-3-(7-fenilsulfanil-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)-acrílico. El mantenimiento de dichos aductos en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como diclorobenceno o similares, durante 0,5 a 3 horas, proporciona los ésteres *ter*-butilicos sustituidos del ácido 3-amino-naftaleno-2-carboxílico. La reacción de los intermediarios del éster *ter*-butilico del ácido 3-amino-2-naftoato con dimetilacetal de dimetilformamida, con o sin disolvente, seguido por la reacción con el anión de litio de acetonitrilo preparado utilizando una base tal como *n*-butil-litio o similares, en un disolvente inerte, da lugar a las 3-ciano-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolinas 4 o a los tautómeros de 3-ciano-4-hidroxibenzo[g]quinolina.

Diagrama de flujo 1'''



La conversión de los grupos R_1' , R_2' , R_3' y R_4' en los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 puede lograrse mediante cualquiera de las técnicas convencionales conocidas, por ejemplo:

en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo metoxi, puede convertirse en el correspondiente grupo hidroxilo por reacción con un agente de desmetilación tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte, o por calentamiento con cloruro de piridinio, con o sin disolvente;

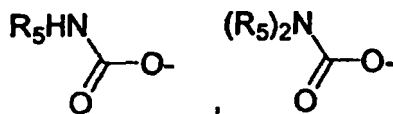
en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 es un grupo benciloxi de fórmula $Ph-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_k-V$ en el que R_6 es hidrógeno, W es un enlace, V es oxígeno y $k = 0$, $q = 1$, puede convertirse en el correspondiente grupo hidroxilo por reacción con un agente de desbencilación tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte, ácido trifluoroacético, o por hidrogenación catalítica con un catalizador tal como paladio en carbono;

en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo hidroxilo, puede convertirse en el correspondiente grupo alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de ácido carboxílico, anhídrido, o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base;

en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo hidroxilo, puede convertirse en el correspondiente grupo alquenoiloxi de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de ácido carboxílico, anhídrido, o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base;

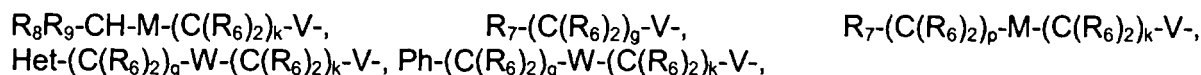
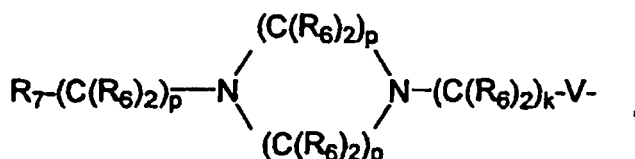
en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo hidroxilo, puede convertirse en el correspondiente grupo alquinoiloxi de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de ácido carboxílico, anhídrido, o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base;

en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo hidroxilo, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que R_5 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, mediante la reacción en un disolvente inerte con un isocianato sustituido con alquilo o fenilo, $R_5-N=C=O$, o utilizando una base tal como piridina, con un reactivo $(R_5)_2NCOCl$;

en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo hidroxilo, puede convertirse en los correspondientes grupos:

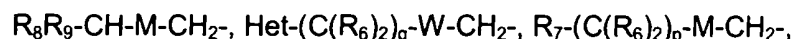
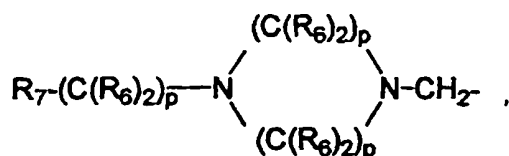


en los que V es oxígeno, R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , M, W, Het, Ph, p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y $g = 2-6$ y $k = 2-4$, por reacción con un alcohol sustituido de forma adecuada, utilizando trifenil-fosfina y azodicarboxilato de dietilo en un disolvente inerte, o, como alternativa, haciéndolo reaccionar primero con un reactivo tal como, sin limitarse a los mismos, cloruro de bromoalquilo o tosilato de cloroalquilo, para dar lugar a un grupo haloalcoxi intermediario, que puede convertirse en los grupos descritos anteriormente mediante reacción posterior con un nucleófilo sustituido de forma adecuada;

en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo hidroxilo, puede convertirse en un grupo alcoxycarbonilo de 2-7 átomos de carbono convirtiéndolo primero en un trifluorometanosulfonato utilizando anhídrido de trifluorometanosulfonato o N-feniltrifluorometilsulfonamida y una base tal como trietilamina en un disolvente inerte, y después haciéndolo reaccionar con monóxido de carbono en un disolvente alcohólico de 1-6 carbonos en presencia de un catalizador de paladio (0), tal como paladio-tetrakis-trifenilfosfina;

en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo alcoxycarbonilo de 2-7 átomos de carbono, puede convertirse en el correspondiente grupo hidroximetilo por reducción con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de litio, o hidruro de aluminio y litio en un disolvente inerte; el grupo hidroximetilo, a su vez, puede convertirse en el correspondiente grupo halometilo por reacción en un disolvente inerte con un reactivo halogenante, tal como tribromuro de fósforo, para dar lugar a un grupo bromometilo, o pentacloruro de fósforo, para dar lugar a un grupo clorometilo. El grupo hidroximetilo puede acilarse con un cloruro de ácido, anhídrido o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base, para dar lugar a los compuestos de la presente invención con el correspondiente grupo alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, grupo alquenoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, o grupo alquinoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono;

en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo halometilo, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , M, W, Het, p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con el alcohol, amina o mercaptano, sustituidos de forma adecuada, en un disolvente inerte, tal como dioxano o acetonitrilo y una base tal como trietilamina o carbonato de potasio;

en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo alcoxycarbonilo de 2-7 átomos de carbono, puede convertirse en el correspondiente grupo carboxi por reacción con una base fuerte tal como hidróxido de sodio acuoso en un disolvente alcohólico tal como etanol;

5 en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo carboxi, puede convertirse en un carbamoilo, N-alquilcarbamoilo o N,N-dialquilcarbamoilo de 4-12 átomos de carbono por reacción en un disolvente inerte con un agente halogenante tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de oxalilo, o, como alternativa, activándolo por reacción con un agente de acoplamiento tal como, sin limitarse a los mismos, carbonil-diimidazol en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, seguido por reacción con la amina adecuada;

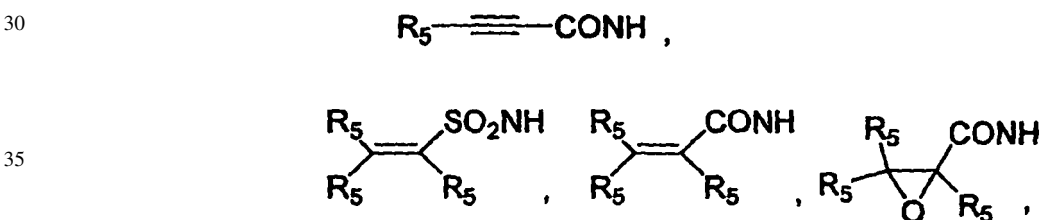
10 en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo carboxi, puede convertirse en un grupo amino por calentamiento con difenil-fosforil-azida y *t*-butanol en un disolvente inerte, tal como dioxano, seguido por tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético;

15 en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo amino, puede convertirse en el correspondiente grupo dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono por alquilación con por lo menos dos equivalentes de un haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por calentamiento en un disolvente inerte;

20 en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo amino, puede convertirse en el correspondiente grupo alquilsulfonamido, alquensulfonamido o alquinsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de alquilsulfonilo, cloruro de alquensulfonilo, o cloruro de alquinsulfonilo, respectivamente, en un disolvente inerte, utilizando una base tal como trietilamina o piridina;

25 en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo amino, puede convertirse en el correspondiente grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono por alquilación con un equivalente de un haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por calentamiento en un disolvente inerte, o por alquilación reductiva utilizando un aldehído de 1 a 6 átomos de carbono y un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio en un disolvente prótico tal como agua o alcohol, o mezclas de los mismos;

30 en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo amino, puede convertirse en los correspondientes grupos: R_5 -CONH,



40 en los que R_5 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con el cloruro de ácido carboxílico, o cloruro de sulfonilo, o anhídrido mixto (que se prepara a partir del ácido carboxílico correspondiente), sustituidos de forma adecuada, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano (THF) en presencia de una base orgánica tal como piridina, trietilamina o N-metil-morfolina;

45 en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo amino, puede convertirse en los correspondientes grupos:



55 en los que R_5 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción en un disolvente inerte con un isocianato sustituido con alquilo o fenilo, R_5 -N=C=O, o un isotiocianato sustituido con alquilo o fenilo, R_5 -N=C=S;

en el caso en el que uno o más de R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6 o un intermediario es un grupo amino, puede convertirse en los correspondientes grupos:



65 en los que R_5 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con fosgeno en un disolvente inerte, tal como tolueno, en presencia de una base tal como piridina, para dar lugar a un isocianato que, a su vez, se trata con un exceso del alcohol R_5 -OH.

En los casos en los que los sustituyentes R_1' , R_2' , R_3' y R_4' de Fórmula 6, o un intermediario, pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en que los sustituyentes pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En los casos en los que los sustituyentes R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y Het de Fórmula 6 o un intermediario contienen grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede resultar necesario proteger dichos grupos durante la secuencia de reacción. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos de Fórmula 6 como se ha descrito anteriormente.

La preparación de los compuestos e intermediarios de la presente invención comprendidos en la Fórmula 13 se describe a continuación y en el Diagrama de flujo 2, en el que Ar, X y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

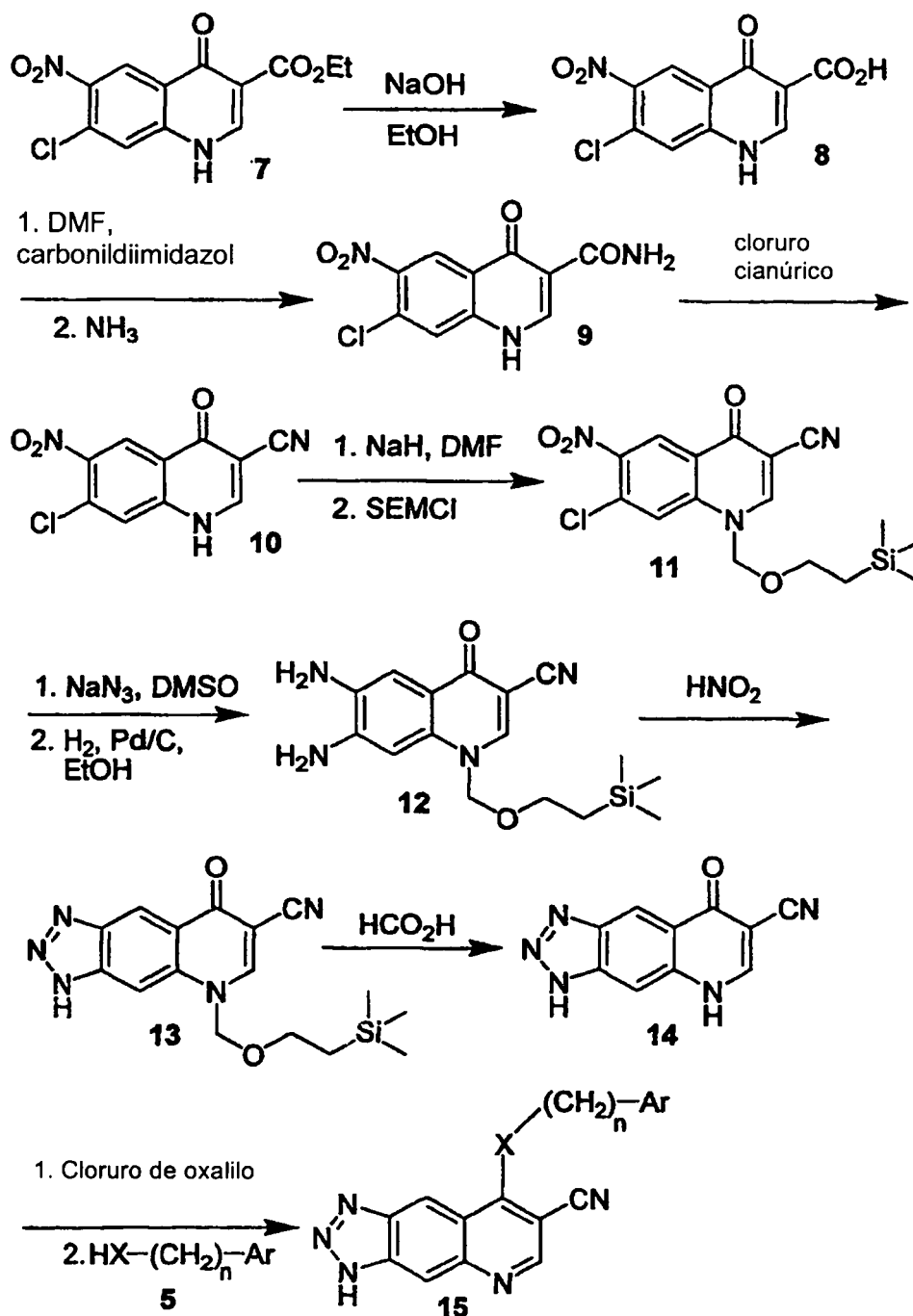
Según la secuencia de reacción presentada en el Diagrama de flujo 2, un éster del ácido quinolina-3-carboxílico de Fórmula 7 se hidroliza con una base para proporcionar un ácido carboxílico de Fórmula 8. El grupo de ácido carboxílico de 8 se convierte en un acil-imidazol por calentamiento con carbonildiimidazol en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida (DMF), seguido por la adición de amonio, para dar lugar a la amida 9. La deshidratación del grupo funcional con el agente deshidratante, cloruro cianúrico en dimetilformamida (DMF), proporciona la 3-ciano-4-quinolona de Fórmula 10. La desprotonación de 10 con hidruro de sodio en dimetilformamida (DMF) anhídrica, seguido por reacción con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), proporciona una 4-quinolona de Fórmula 11. Calentando 11 con azida de sodio en dimetilsulfóxido (DMSO) puede convertirse en una azida, que se reduce hasta obtener la diamina de Fórmula 12 por hidrogenación catalítica con paladio en carbono o platino en carbono en tetrahidrofurano. La reacción de 12 con ácido nitroso proporciona 13. El mantenimiento de 13 en condiciones de reflujo en ácido fórmico proporciona la 7-ciano-8-oxo-5,8-dihidrotiazolo[4,5-g]quinolina 14 o el tautómero de 7-ciano-8-hidroxitiazolo[4,5-g]quinolina. El calentamiento de 14 con o sin disolvente con un agente de cloración, tal como oxiclorigenato de fósforo o cloruro de oxalilo, proporciona la correspondiente 7-ciano-8-clorotiazolo[4,5-g]quinolina. La condensación de la 7-ciano-8-clorotiazolo[4,5-g]quinolina con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5 proporciona las 7-cianotiazolo[4,5-g]quinolinas de Fórmula 15; dicha condensación puede acelerarse calentando la mezcla de reacción junto con un equivalente de clorhidrato de piridina, o utilizando bases tales como trialkilaminas, hidruro de sodio en un disolvente inerte, alcóxidos de sodio o de potasio en disolventes alcohólicos, y similares. En los casos en los que los sustituyentes Ar pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en que los sustituyentes Ar pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En los casos, en los intermediarios 5, en los que Ar contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con 7-ciano-clorotiazolo[4,5-g]quinolina. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 15 como se ha descrito anteriormente.

El éster del ácido quinolina-3-carboxílico de Fórmula 7 necesario para preparar los compuestos de la presente invención ya se conoce en la técnica o puede prepararse empleando procedimientos conocidos en la técnica como se describe en la siguiente referencia:

Koga, Hiroshi; Itoh, Akira; Murayama, Satoshi; Suzue, Seigo; Irikura, Tsutomu, *J. Med. Chem.*, 23, 1358 (1980).

(Esquema pasa a página siguiente)

Diagrama de flujo 2

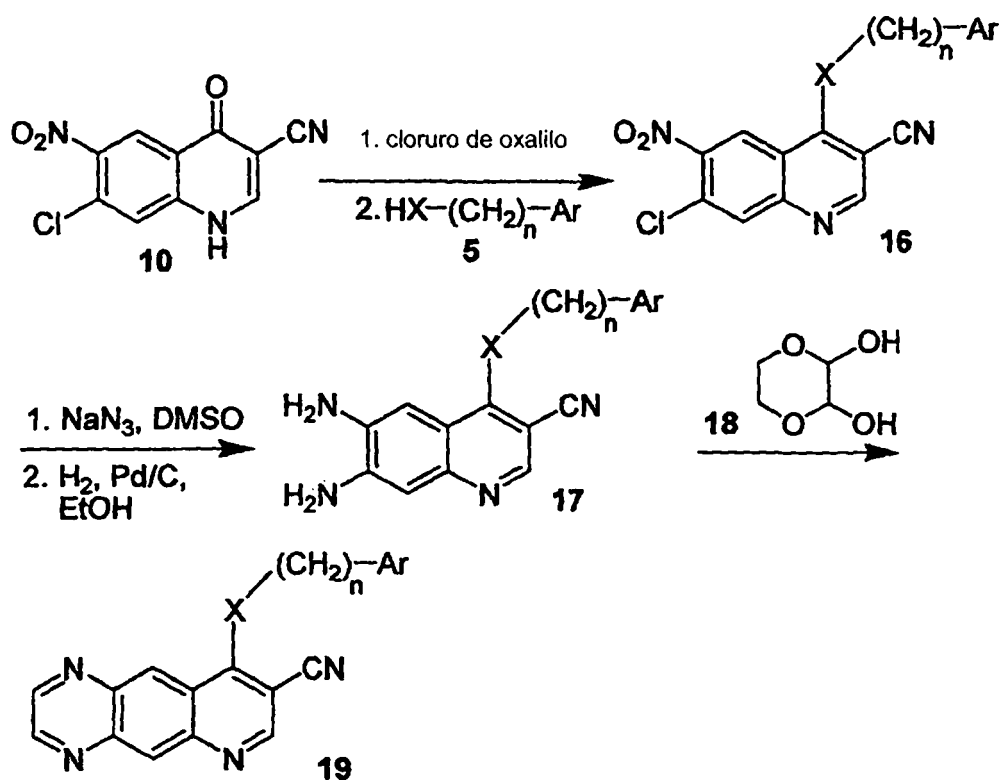


La preparación de los compuestos e intermediarios de la presente invención abarcados por la Fórmula 19 se describe a continuación y en el Diagrama de flujo 3, en el que Ar, X y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

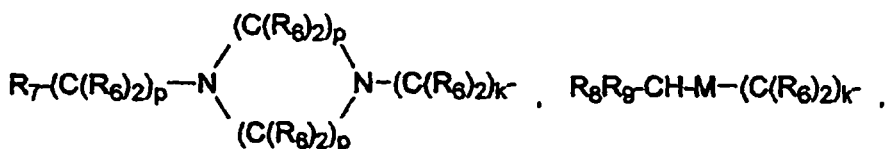
El calentamiento de 10 con o sin disolvente con un agente de cloración, tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de oxalilo, proporciona el intermediario 4,7-dicloro-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo. La condensación del 4,7-dicloro-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5 proporciona las 7-ciano-triazolo[4,5-g]quinolinas de Fórmula 16; esta condensación puede acelerarse calentando la mezcla de reacción junto con un equivalente de clorhidrato de piridina o utilizando bases tales como trialkilaminas, hidruro de sodio en un disolvente inerte, alcóxidos de sodio o de potasio en disolventes alcohólicos, y similares. El calentamiento de 16 con azida de sodio en dimetilsulfóxido (DMSO) proporciona las azidas correspondientes, que se reducen hasta obtener las diaminas de Fórmula 17 por hidrogenación catalítica con paladio en carbono

o platino en carbono en tetrahidrofuran. La reacción de 17 con el 2,3-dihidroxi-1,4-dioxano de Fórmula 18 en un disolvente inerte, tal como metanol, proporciona los pirido[2,3-g]quinoxalina-8-carbonitrilos de Fórmula 19. En los casos en los que los sustituyentes Ar pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en que los sustituyentes Ar pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En los casos, en los intermediarios 5, en los que Ar contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con 4,7-dicloro-6-nitro-3-quinolina-carbonitrilo. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 19 como se ha descrito anteriormente.

Diagrama de flujo 3



La preparación de los compuestos e intermediarios de la presente invención comprendidos en la Fórmula 23 se describe a continuación y en el Diagrama de flujo 4, en el que Ar, X y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria. G se selecciona de entre el grupo constituido por: alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 2-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo,



$\text{R}_7-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p$,

$\text{R}_7-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p-\text{M}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p$,

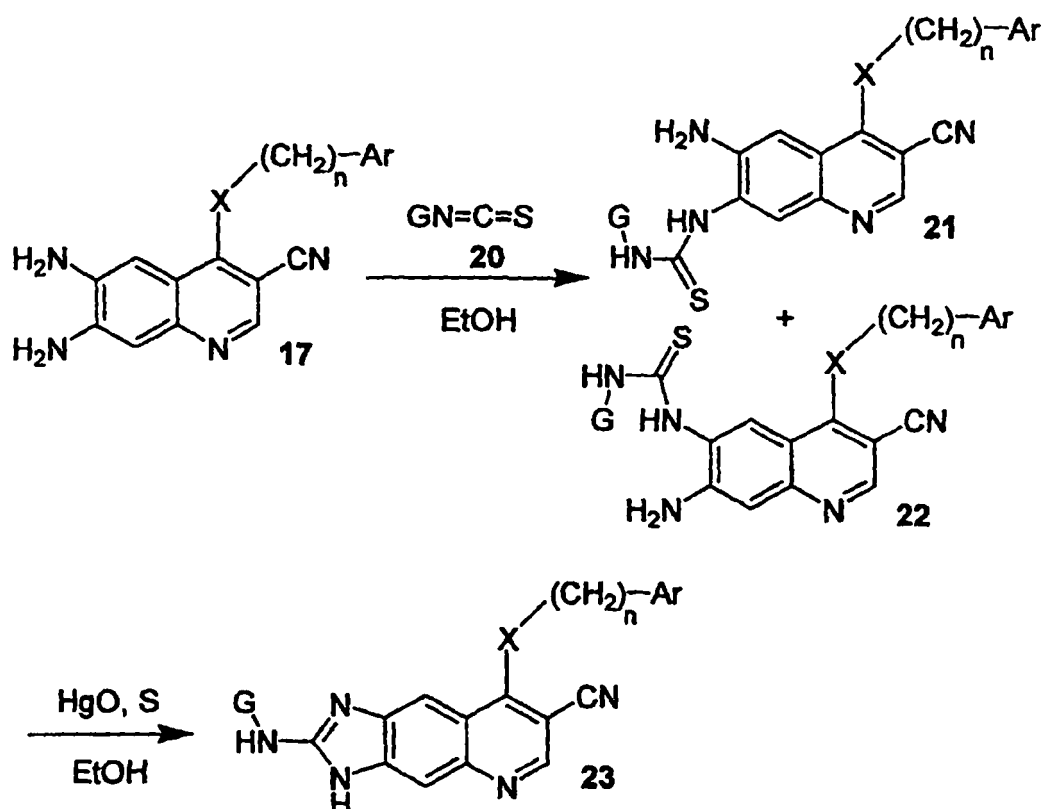
$\text{Het}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_q-\text{W}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p$,

$\text{Ph}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_q-\text{W}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p$,

en los que R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , M, W, Het, Ph, p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, g = 2-6 y k = 2-4.

La reacción de 17 con un isotiocianato 20 proporciona una mezcla de tioureas de Fórmulas 21 y 22. El calentamiento de la mezcla de Fórmulas 21 y 22 con óxido de mercurio (II) y una cantidad catalítica de azufre en un disolvente inerte, tal como dioxano, proporciona las 2-amino-7-cianoimidazo[4,5-g]quinolinas sustituidas correspondientes de Fórmula 23. En aquellos casos en los que los sustituyentes Ar y/o G pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en los que los sustituyentes Ar y/o G pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En los casos, en los intermediarios 20, en los que g contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilos, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con 17. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 23 como se ha descrito anteriormente.

Diagrama de flujo 4

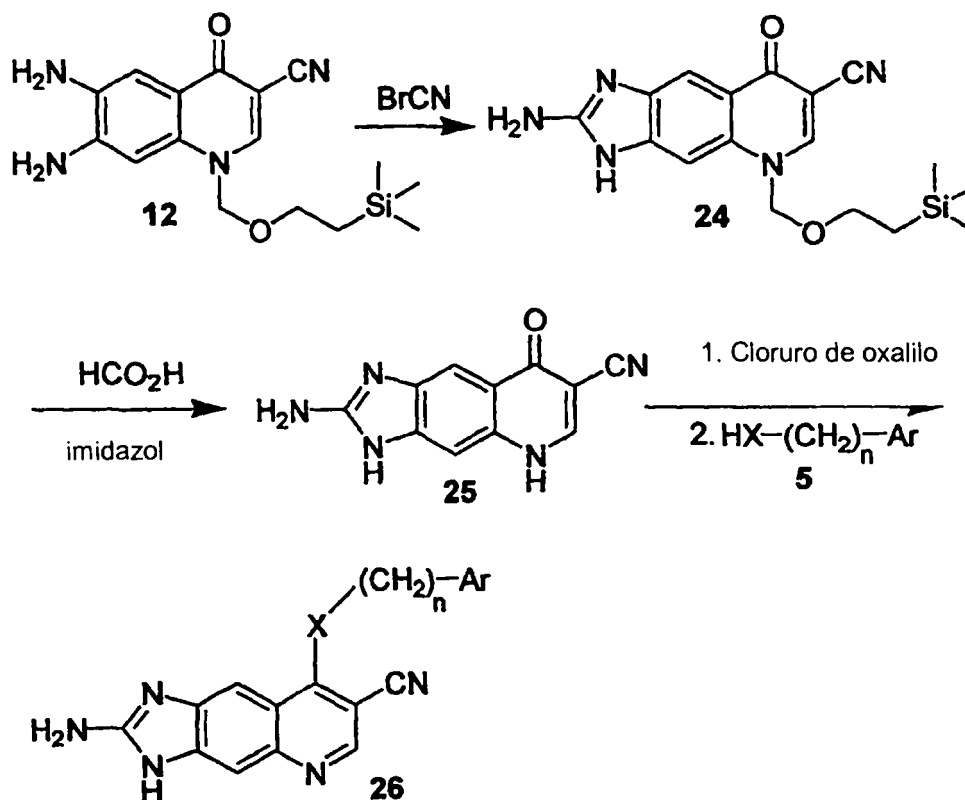


La preparación de los compuestos e intermediarios de la presente invención abarcados por la Fórmula 26 se describe más adelante y en el Diagrama de flujo 5, en el que Ar, X y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

La reacción de 12 con bromuro de cianógeno en un disolvente inerte, tal como metanol, proporciona un compuesto de Fórmula 24. El mantenimiento de 24 en condiciones de reflujo en ácido fórmico con 4 equivalentes de imidazol proporciona un compuesto de fórmula 25. El calentamiento de 25 con o sin disolvente con un agente de cloración, tal como oxiclórico de fósforo o cloruro de oxalilo, proporciona el correspondiente 2-amino-8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo. La condensación del 2-amino-8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5 proporciona las 7-ciano-imidazo[4,5-g]quinolinas de Fórmula 26; esta condensación puede acelerarse calentando la mezcla de reacción junto con un equivalente de clorhidrato de piridina o utilizando bases tales como trialkilaminas, hidruro de sodio en un disolvente inerte, alcóxidos de sodio o de potasio en disolventes alcohólicos, y similares. En los casos en los que los sustituyentes Ar pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en los que los sustituyentes Ar pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En los casos, en los intermediarios 5, en los que Ar contiene grupos amino primarios o secundarios,

o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con 2-amino-8-cloro-imidazo [4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 26 como se ha descrito anteriormente.

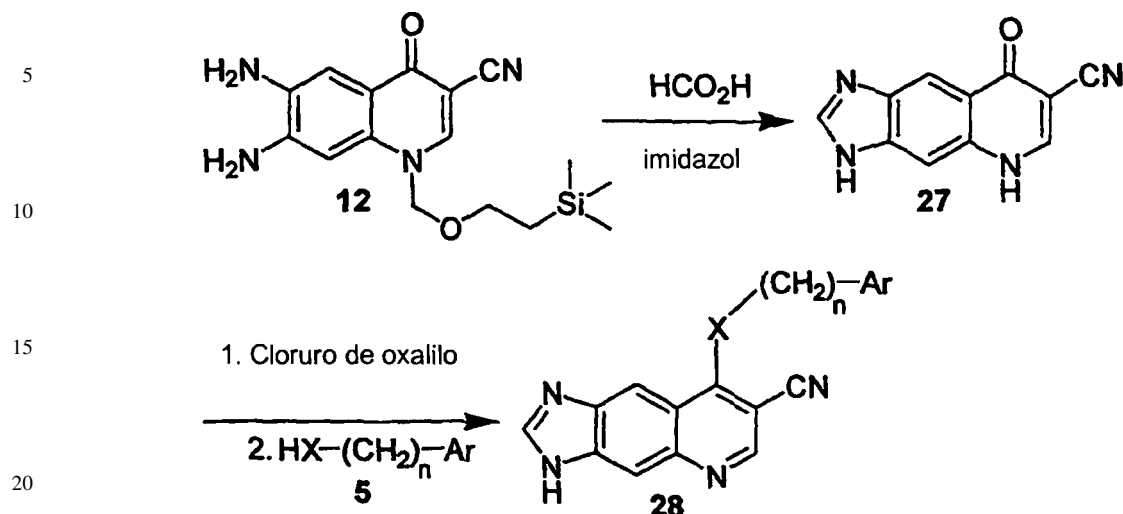
Diagrama de flujo 5



La preparación de los compuestos e intermediarios de la presente invención comprendidos en la Fórmula 28 se describe a continuación y en el Diagrama de flujo 6, en el que Ar, X y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

El mantenimiento de 12 en condiciones de reflujo en ácido fórmico con 4 equivalentes de imidazol proporciona un compuesto de fórmula 27. El calentamiento de 27 con o sin disolvente con un agente de cloración, tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de oxalilo, proporciona el correspondiente 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo. La condensación del 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5 proporciona las 7-ciano-imidazo[4,5-g]quinolinas de Fórmula 28; esta condensación puede acelerarse calentando la mezcla de reacción junto con un equivalente de clorhidrato de piridina o utilizando bases tales como trietilaminas, hidruro de sodio en un disolvente inerte, alcóxidos de sodio o de potasio en disolventes alcohólicos, y similares. En los casos en los que los sustituyentes Ar pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en que los sustituyentes Ar pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En los casos, en los intermediarios 5, en los que Ar contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 28 como se ha descrito anteriormente.

Diagrama de flujo 6

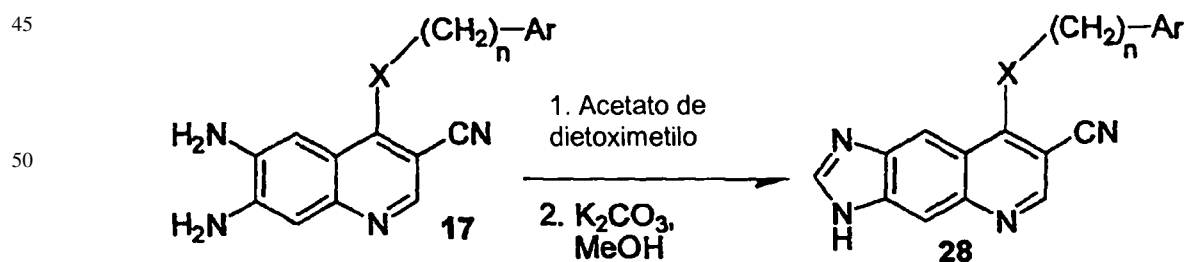


Una preparación alternativa de los compuestos e intermediarios de la presente invención comprendidos en la Fórmula 28 se describe a continuación y en el Diagrama de flujo 7, en el que Ar, X y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

El mantenimiento de los intermediarios de Fórmula 17 en condiciones de reflujo en acetato de dietoximetilo proporciona las 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolinas de Fórmula 28 cuando X es oxígeno o azufre. Cuando X es nitrógeno con un sustituyente de hidrógeno, se formaron las correspondientes 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolin-8-ilformamidas.

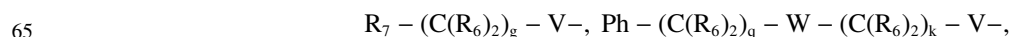
El calentamiento de las 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolin-8-ilformamidas con carbonato de potasio en un disolvente tal como metanol o etanol proporciona los compuestos de Fórmula 28. En los casos en los que los sustituyentes Ar pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en los que los sustituyentes Ar pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En los casos, en los intermediarios 17 en los que Ar contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con acetato de dietoximetilo. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 28 como se ha descrito anteriormente.

Diagrama de flujo 7



La preparación de los compuestos e intermediarios de la presente invención comprendido en la Fórmula 32 se describe a continuación y en el Diagrama de flujo 8, en el que Ar, X y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria; y

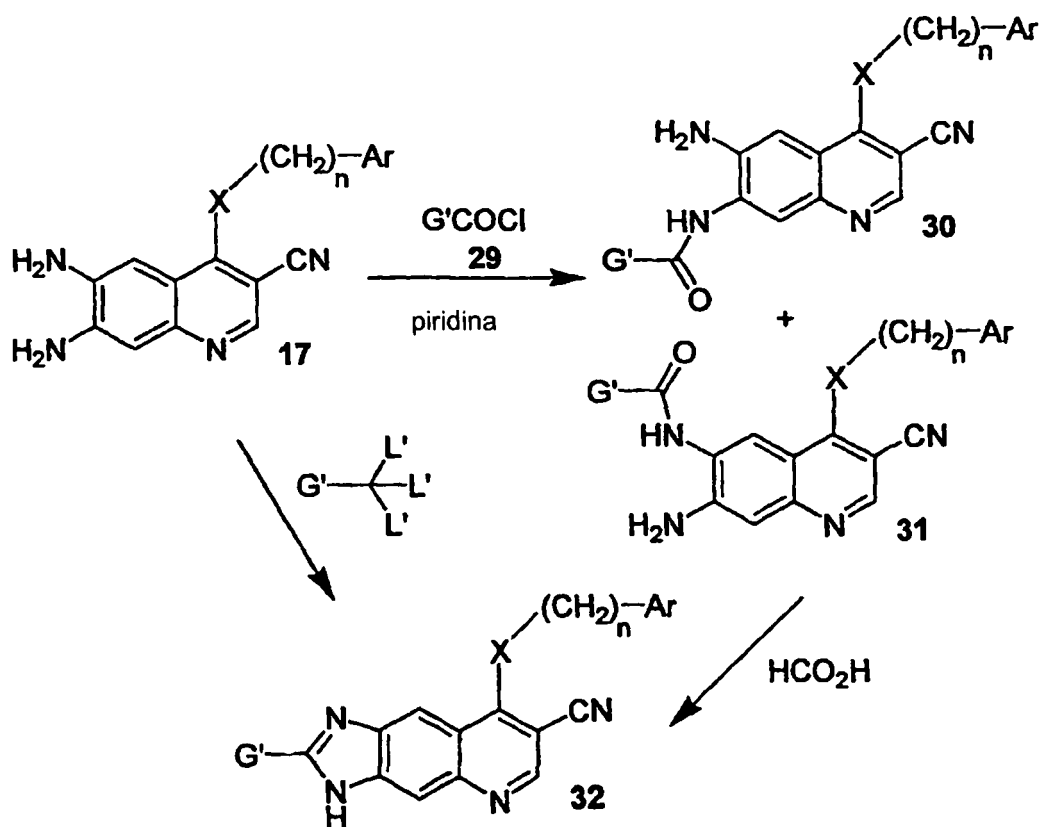
G' se selecciona de entre el grupo constituido por: hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, tiol, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenoxi;



en los que g, k, q, R₆, R₇, V, W y Ph son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

La reacción de 17 con un cloruro de ácido carboxílico de Fórmula 29 con una base tal como piridina, dietilnilina o trietilamina, con o sin un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano (THF), proporciona mezclas de compuestos de Fórmula 30 y 31. El calentamiento de la mezcla de Fórmulas 30 y 31 en ácido fórmico o en ácido acético proporciona las correspondientes 7-ciano-imidazo[4,5-g]quinolinas sustituidas de Fórmula 32. Como alternativa, los intermediarios 17 pueden convertirse directamente en las 7-ciano-imidazo[4,5-g]quinolinas sustituidas de Fórmula 32 por reacción con $G'-C(L')_3$, en el que L' es cloro, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, fenoxi, tiofenoxi o dimetilamina, o dos grupos L' pueden unirse para formar sustituyentes $=S$, $=NH$, $=O$ o $=Se$, utilizando condiciones ácidas (Hagen, H.; Kohler, R.-D.; Fleig, H. *Liebigs Ann. Chem.*, 1216 (1980), o condiciones de reacción básicas (Webb, R. L. *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.*, 24,275 (1987), McKee, R. L.; McKee, M. K.; Bost, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1904 (1946), Allen, J. A.; Deacon, B. D. *Org. Synth.*, 30, 56 (1950)), o utilizando un disolvente de alto poder deshidratante, tal como ácido polifosfórico (Hein, D. W.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 427 (1957), o utilizando agentes tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (Corrol, F. I.; Coleman, M. C. *J. Med. Chem.*, 18, 318 (1975)), o por calentamiento en un disolvente inerte (Cohen, V. I.; Pourabass, J. *Heterocycl. Chem.*, 14, 1321 (1977)). En aquellos casos, en los intermediarios 29 o $G'-C(L')_3$, en los que G' contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con 17. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 32 como se ha descrito anteriormente. En aquellos casos en los que los sustituyentes Ar y/o G' pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en que los sustituyentes pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos.

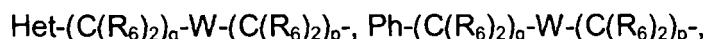
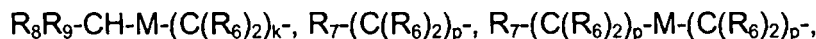
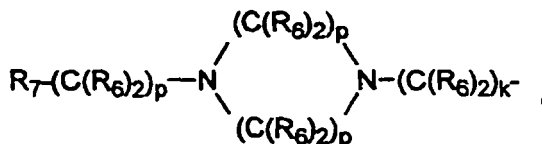
Diagrama de flujo 8



La conversión de los grupos G' de Fórmula 32 en grupos R_2 puede lograrse mediante cualquiera de las técnicas convencionales conocidas.

La preparación de los compuestos e intermediarios de la presente invención abarcados por la Fórmula 36 se describe más adelante y en el Diagrama de flujo 9, en el que Ar, X, G' y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria; y

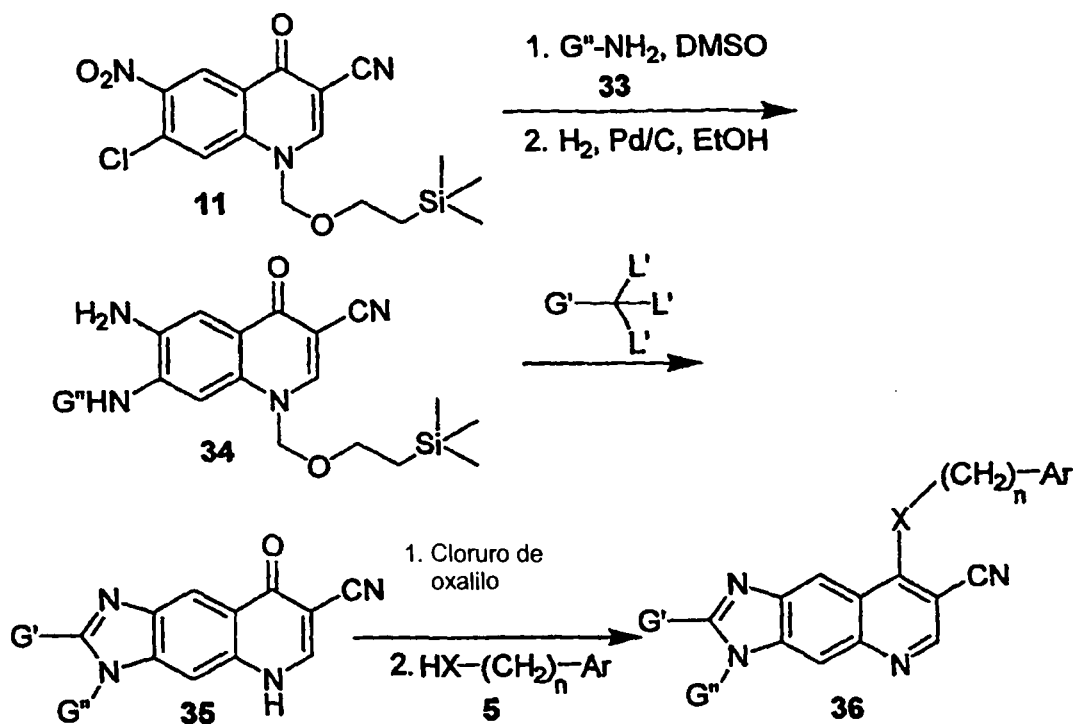
G'' es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, hidroalquilo de 2-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 2-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo,



en los que R₆, R₇, R₈, R₉, M, W, Het, Ph, p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y g=2-6 y k=2-4.

Por calentamiento de 11 con las aminas de Fórmula 33 en un disolvente inerte, tal como acetonitrilo o dimetil-sulfóxido (DMSO), seguido por hidrogenación catalítica con paladio en carbono en tetrahydrofurano y etanol, puede convertirse en compuestos de Fórmula 34. Los compuestos de Fórmula 34 pueden convertirse en compuestos de Fórmula 35 por reacción con G'-C(L')₃, en el que L' es cloro, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, fenoxi, tiofenoxi o dimetilamina, o dos grupos L' pueden unirse para formar sustituyentes =S, =NH, =O o =Se, utilizando condiciones ácidas (Hagen, H.; Kohler, R.-D.; Fleig, H. *Liebigs Ann. Chem.*, 1216 (1980), o condiciones de reacción básicas (Webb, R. L. *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.*, 24, 275 (1987), McKee, R. L.; McKee, M. K.; Bost, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1904 (1946), Allen, J. A.; Deacon, B. D. *Org. Synth.*, 30, 56 (1950)), o utilizando un disolvente con alto poder deshidratante, tal como ácido polifosfórico (Hein, D. W.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 427 (1957), o utilizando agentes tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (Corrol, F. I.; Coleman, M. C. *J. Med. Chem.*, 18, 318 (1975)), o por calentamiento en un disolvente inerte (Cohen, V. I.; Pourabass, *J. Heterocycl. Chem.*, 14, 1321 (1977)). El calentamiento de 35, con o sin disolvente, con un agente de cloración tal como oxícloruro de fósforo o cloruro de oxalilo proporciona los correspondientes 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilos. La condensación de los 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilos con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5 proporciona las 7-ciano-imidazo[4,5-g]quinolinas de Fórmula 36; esta condensación puede acelerarse calentando la mezcla de reacción junto con un equivalente de clorhidrato de piridina o utilizando bases tales como triálquilaminas, hidruro de sodio en un disolvente inerte, alcóxidos de sodio o de potasio en un disolvente alcohólico, y similares. En aquellos casos en los que los sustituyentes Ar y/o G' y/o G'' pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en que los sustituyentes Ar y/o G' y/o G'' pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En aquellos casos, en los intermediarios 33, en los que G'' contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con 11. En aquellos casos, en los intermediarios 5, en los que Ar contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilos. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 36 como se ha descrito anteriormente.

Diagrama de flujo 9

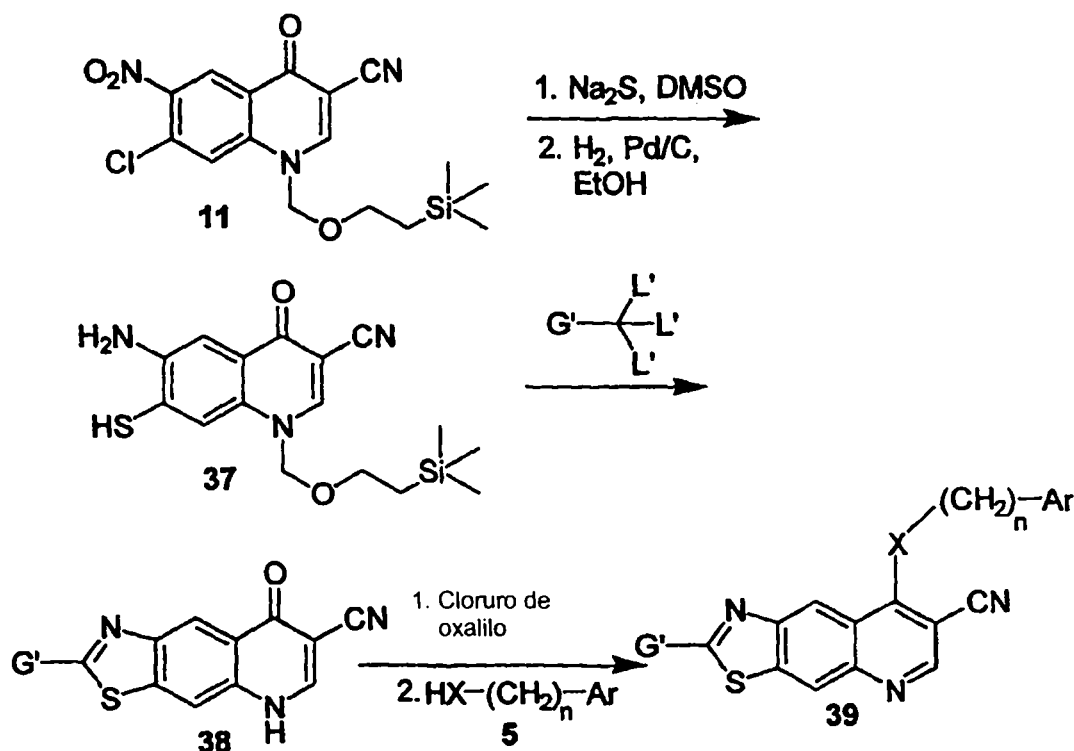


La conversión de los grupos G' de Fórmula 36 o de Fórmula 35 en grupos R₂, y los grupos G'' de Fórmula 36 o de Fórmula 35 en grupos R₃, puede lograrse por cualquiera de las técnicas convencionales conocidas.

La preparación de los compuestos e intermediarios de la presente invención abarcados por la Fórmula 39 se describe más adelante y en el Diagrama de flujo 10, en los que Ar, X, G' y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Por calentamiento de 11 con disulfuro de sodio en dimetilsulfóxido (DMSO), seguido por hidrogenación catalítica con paladio en carbono en tetrahidrofurano y etanol, puede convertirse en un compuesto de Fórmula 37. El mantenimiento de 37 en condiciones de reflujo en ácido fórmico con 4 equivalentes de imidazol proporciona un compuesto de fórmula 38. Los compuestos de Fórmula 37 pueden convertirse en compuestos de Fórmula 38 por reacción con G'-C(L')₃, en el que L' es cloro, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, fenoxi, tiofenoxi o dimetilamina, o dos grupos L' pueden unirse para formar sustituyentes =S, =NH, =O o =Se, utilizando condiciones ácidas (Hagen, H; Kohler, R.-D.; Fleig, H. *Liebigs Ann. Chem.*, 1216 (1980), o condiciones de reacción básicas (Tawins, A.; Hsiu, R. K.-C. *Can. J. Chem.*, 49, 4054 (1971)), o utilizando un disolvente con alto poder deshidratante, tal como ácido polifosfórico (Hein, D. W.; Leavitt, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 427 (1957), o utilizando agentes tales como oxiclورو de fósforo (Davis, C. S. *J. Pharm. Sci.*, 51, 1111 (1962)), o por calentamiento en un disolvente inerte (Campaigne, E.; Van Verth, J. E. *J. Org. Chem.*, 23, 1344 (1958), George, B.; Papadopoulos, E. *J. Org. Chem.*, 42, 2530 (1977)). El calentamiento de 38, con o sin disolvente, con un agente de cloración tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de oxalilo proporciona la correspondiente 7-ciano-8-clorotiazolo[4,5-g]quinolina. La condensación de una 7-ciano-8-clorotiazolo[4,5-g]quinolina sustituida con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5 proporciona las 7-cianotiazolo[4,5-g]quinolinas de Fórmula 39; esta condensación puede acelerarse calentando la mezcla de reacción junto con un equivalente de clorhidrato de piridina, o utilizando bases tales como trialkilaminas, hidruro de sodio en un disolvente inerte, alcóxidos de sodio o de potasio en un disolvente alcohólico, y similares. En aquellos casos en los que Ar y/o G' pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en que los sustituyentes pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En aquellos casos, en los intermediarios 5, en los que Ar contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con 7-ciano-8-clorotiazolo[4,5-g]quinolina. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 39 como se ha descrito anteriormente.

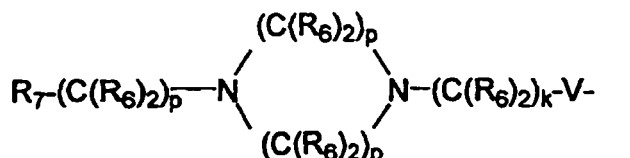
Diagrama de flujo 10



La conversión de los grupos G' de Fórmula 39 en grupos R_2 puede lograrse por cualquiera de las técnicas convencionales conocidas.

La preparación de los compuestos e intermediarios de la presente invención abarcados por la Fórmula 44 se describe más adelante y en el Diagrama de flujo 11, en el que Ar , X y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Q_1 , Q_2 , Q_3 y Q_4 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, hidroxiamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, mercapto, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquil-N-alquenoilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenoilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono,



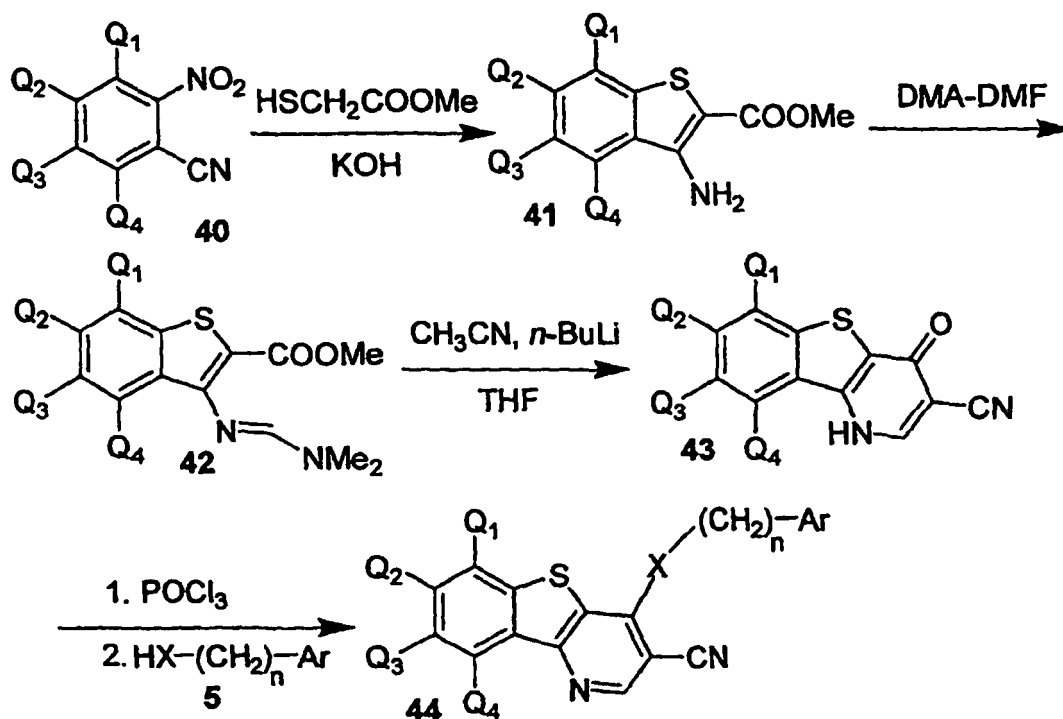
$\text{R}_8\text{R}_9-\text{CH}-\text{M}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_k-\text{V}$, $\text{R}_7-(\text{R}_6)_2)_g-\text{V}$, $\text{R}_7-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p-\text{M}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_k-\text{V}$, $\text{Het}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_q-\text{W}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_k-\text{V}$, $\text{Ph}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_q-\text{W}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_k-\text{V}$,

en los que V , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , M , W , Het , Ph , g , k , p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

La reacción de los 2-nitrobenzonitrilos sustituidos de Fórmula 40 con tioglicolato de metilo y una base tal como hidróxido de potasio o trietilamina en un disolvente inerte, tal como dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilformamida acuosa (DMF) con o sin calentamiento, proporciona los compuestos de Fórmula 41. El calentamiento de la anilina sustituida de Fórmula 41 con dimetilacetato de dimetilformamida, con o sin disolvente, proporciona los intermediarios de Fórmula 42. La reacción de 42 con uno a diez equivalentes de acetonitrilo, utilizando una base tal como *n*-butil-litio, metóxido de sodio o similares en un disolvente inerte, da lugar al 4-oxo-1,4-dihidro[1]benzotieno[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilo 43, o a los tautómeros de 4-hidroxi[1]benzotieno[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilos. El calentamiento de 43, con o sin disolvente, con un agente de cloración, tal como oxícloruro de fósforo o cloruro de oxalilo, proporciona los correspondientes 4-cloro[1]benzotieno[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilos. La condensación de los 4-cloro[1]benzotieno[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilos con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5 proporciona los benzotieno[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilos de Fórmula 44; esta condensación puede acelerarse calentando la mezcla de reacción junto con un equivalente de clorhidrato de piridina o utilizando bases tales como trialkilaminas, hidruro de sodio en un disolvente inerte, alcóxidos de sodio o de potasio en disolventes alcohólicos, y similares. En aquellos casos en los que los sustituyentes Ar y/o Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en los que los sustituyentes Ar y/o Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En aquellos casos, en los intermediarios 40, en los que Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ contienen grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con tioglicolato de metilo. En aquellos casos, en los intermediarios 42, en los que Ar contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con los 4-cloro[1]benzotieno[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilos. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 44 como se ha descrito anteriormente.

Los 2-nitrobenzonitrilos de Fórmula 40 están comercializados o ya se conocen en la técnica, o pueden prepararse empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Diagrama de flujo 11



La conversión de los grupos Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ en grupos R₁, R₂, R₃ y R₄ puede lograrse por cualquiera de las técnicas convencionales conocidas, por ejemplo:

En el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 44 es un grupo nitro, puede convertirse en el correspondiente grupo amino por reducción, utilizando un agente reductor tal como hierro en ácido acético;

ES 2 281 372 T3

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es un grupo amino, puede convertirse en el correspondiente grupo dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono por alquilación con por lo menos dos equivalentes de un haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por calentamiento en un disolvente inerte;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es un grupo metoxi, puede convertirse en el correspondiente grupo hidroxilo por reacción con un agente de desmetilación tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte, o por calentamiento con cloruro de piridinio, con o sin disolvente;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es un grupo amino, puede convertirse en el correspondiente grupo alquilsulfonamido, alquenilsulfonamido o alquinilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de alquilsulfonilo, cloruro de alquenilsulfonilo, o cloruro de alquinilsulfonilo, respectivamente, en un disolvente inerte, utilizando una base tal como trietilamina o piridina;

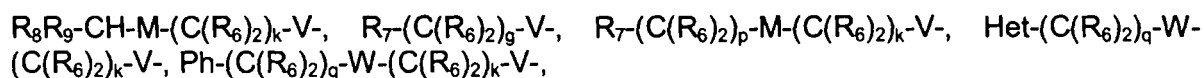
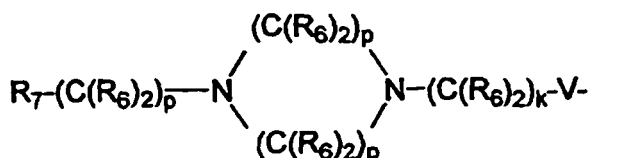
en el caso en el que dos de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 son grupos metoxi contiguos, el correspondiente compuesto con grupos hidroxilo contiguos puede prepararse utilizando un agente de desmetilación, tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte, o por calentamiento con cloruro de piridinio, con o sin disolvente.

En el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es un grupo amino, puede convertirse, con o sin calentamiento, en el correspondiente grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono por alquilación con un equivalente de un haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o por alquilación reductiva utilizando un aldehído de 1 a 6 átomos de carbono y un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio en un disolvente prótico tal como agua o alcohol, o mezclas de los mismos;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es hidroxilo, puede convertirse en el correspondiente grupo alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de ácido carboxílico, anhídrido, o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base;

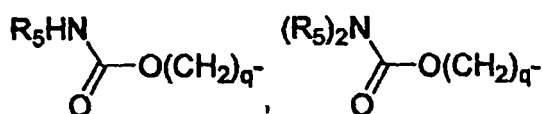
en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es hidroxilo, puede convertirse en el correspondiente grupo alquenoiloxi de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de ácido carboxílico, anhídrido, o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es hidroxilo, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que V es oxígeno, R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , M, W, Het, Ph, p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y $g=2-6$ y $k=2-4$, por reacción con el alcohol sustituido de forma adecuada, utilizando trifenil-fosfina y azodicarboxilato de dietilo en un disolvente inerte, o, como alternativa, haciéndolo reaccionar primero con un reactivo tal como, sin limitarse a los mismos, un cloruro de bromoalquilo o tosilato de cloroalquilo, para dar lugar a un grupo haloalcoxi intermediario, que puede convertirse en los grupos descritos anteriormente por reacción subsiguiente con un nucleófilo sustituido de forma adecuada;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es un grupo $HO(CH_2)_q-$, puede convertirse en los correspondientes grupos:

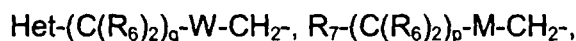
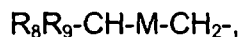
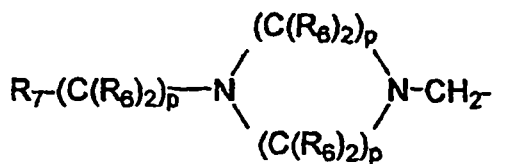


en los que q y R_5 son como se ha definido anteriormente, por reacción en un disolvente inerte con un isocianato sustituido con alquilo o fenilo, $R_5-N=C=O$, o utilizando una base tal como piridina, con un reactivo $(R_5)_2NCOCl$;

ES 2 281 372 T3

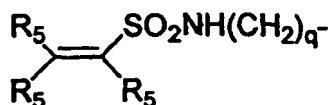
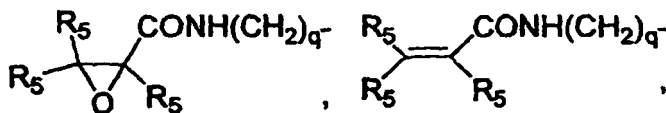
en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es carboxi o un grupo alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, puede convertirse en el correspondiente grupo hidroximetilo por reducción con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de litio, o hidruro de aluminio y litio en un disolvente inerte; el grupo hidroximetilo, a su vez, puede convertirse en el correspondiente grupo halometilo por reacción en un disolvente inerte con un reactivo halogenante, tal como tribromuro de fósforo, para dar lugar a un grupo bromometilo, o pentacloruro de fósforo, para dar lugar a un grupo clorometilo. El grupo hidroximetilo puede acilarse con un cloruro de ácido, anhídrido o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base, para dar lugar a los compuestos de la presente invención con el correspondiente grupo alcaniloximetilo de 2-7 átomos de carbono, grupo alquenoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, o grupo alquinoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es un grupo halometilo, puede convertirse en los correspondientes grupos:



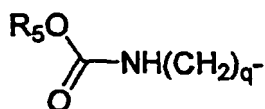
en los que R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , M , W , Het , p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con el alcohol, amina o mercaptano, sustituidos de forma adecuada, en un disolvente inerte, tal como dioxano o acetonitrilo y una base tal como trietilamina o carbonato de potasio;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es un grupo $H_2N(CH_2)_q^-$, puede convertirse en los correspondientes grupos:



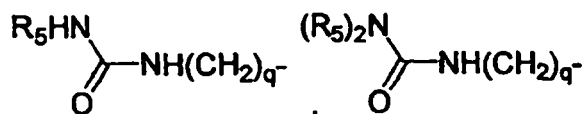
en los que R_5 y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con el cloruro de ácido o anhídrido mixto (que se prepara a partir del ácido carboxílico correspondiente), sustituido de forma adecuada, en un disolvente inerte, tal como tetrahydrofurano (THF) en presencia de una base orgánica tal como piridina, trietilamina o N-metil-morfolina;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es un grupo $H_2N(CH_2)_q^-$, puede convertirse en los correspondientes grupos:



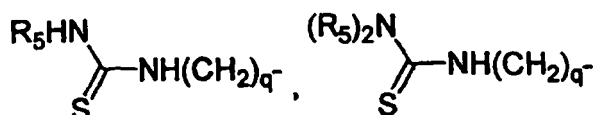
en el que R_5 y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con fosgeno en un disolvente inerte, tal como tolueno en presencia de una base tal como piridina, para dar lugar a un isocianato que, a su vez, se trata con un exceso del alcohol R_5-OH ;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es un grupo $H_2N(CH_2)_q$, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que R_5 y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción en un disolvente inerte con un isocianato sustituido con alquilo o fenilo, $R_5-N=C=O$, o por reacción con fosgeno en un disolvente inerte, tal como tolueno en presencia de una base tal como piridina, para dar lugar a un isocianato que, a su vez, se trata con un exceso de la amina $(R_5)_2NH$;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 44 es un grupo $H_2N(CH_2)_q$, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que R_5 y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción en un disolvente inerte con un isotiocianato sustituido con alquilo o fenilo, $R_5-N=C=S$, o por reacción con 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un disolvente inerte, tal como tolueno en presencia de una base tal como piridina, para dar lugar a un isotiocianato que, a su vez, se trata con un exceso de la amina $(R_5)_2NH$.

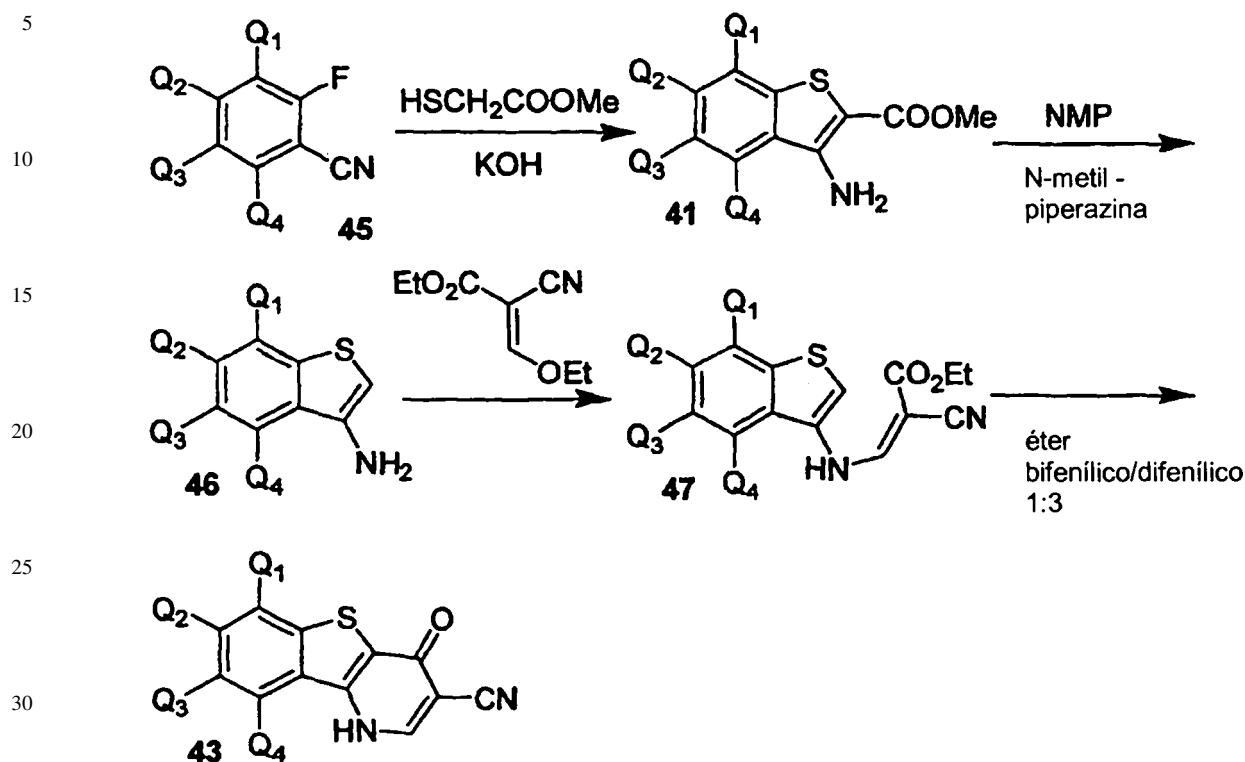
El intermediario 43 también puede prepararse como se describe más adelante y en el Diagrama de flujo 12.

La reacción de los 2-fluorobenzonitrilos sustituidos de Fórmula 45 con tioglicolato de metilo y una base tal como hidróxido de potasio o trietilamina en un disolvente inerte, tal como dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilformamida (DMF) acuosa, con o sin calentamiento, proporciona los compuestos de Fórmula 41. El calentamiento de las anilinas sustituidas de Fórmula 41 con N-metil-piperazina en un disolvente inerte, tal como N-metil-pirrolidina (NMP), proporciona los intermediarios 46. El tratamiento de 46 con (etoximetileno)cianoacetato de etilo da lugar a los intermediarios 47. La ciclación de 47 en éter bifenílico/difenílico 1:3 en condiciones de reflujo, proporciona los compuestos de Fórmula 43, o los tautómeros de 4-hidroxi[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilos, que pueden convertirse en los compuestos de la presente invención utilizando los procedimientos presentados en el Diagrama de flujo 11.

Los 2-fluorobenzonitrilos de Fórmula 45 están comercializados, o ya se conocen en la técnica, o pueden prepararse empleando procedimientos conocidos en la técnica.

(Esquema pasa a página siguiente)

Diagrama de flujo 12

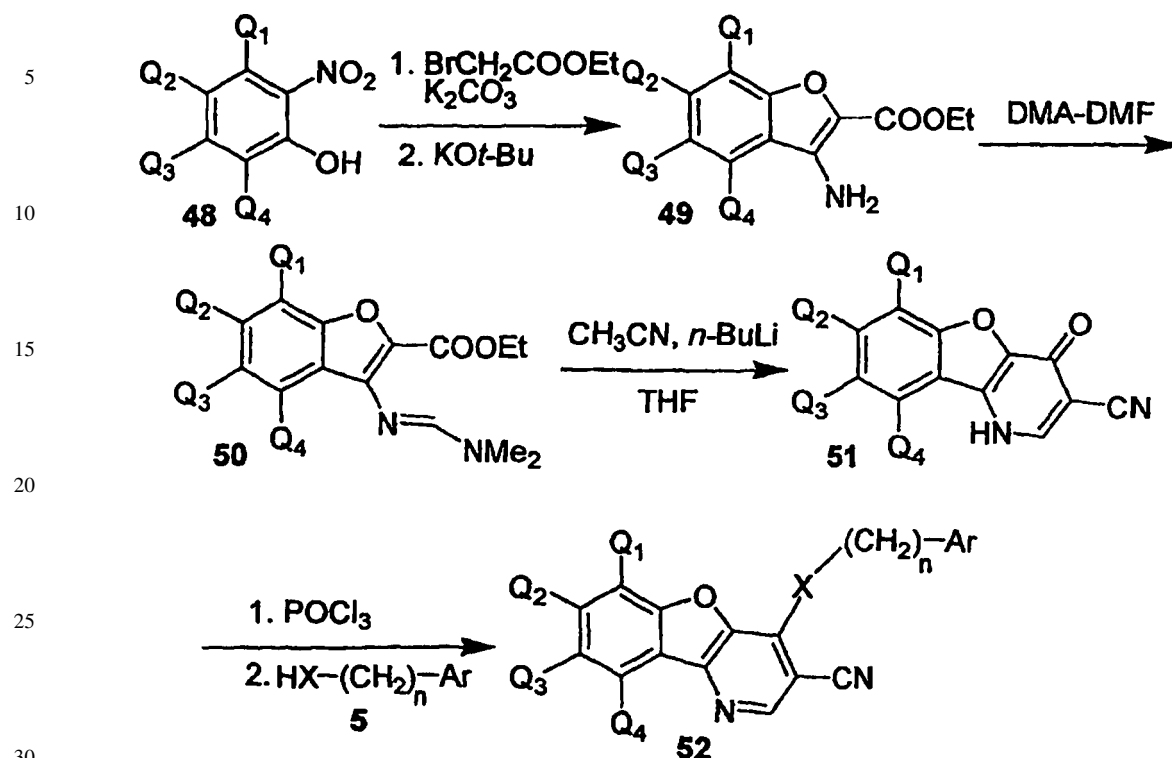


La preparación de los compuestos e intermediarios de la presente invención abarcados por la Fórmula 52 se describe más adelante y en el Diagrama de flujo 13, en el que Ar, X, Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

La reacción de los 2-nitrofenoles sustituidos de Fórmula 48 con bromoacetato de etilo y una base tal como carbonato de potasio en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida (DMF), con o sin calentamiento, seguido por el tratamiento con *t*-butoxido de potasio en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano (THF), proporciona los compuestos de Fórmula 49. El calentamiento de la anilina sustituida de Fórmula 49 con dimetilacetato de dimetilformamida, con o sin disolvente, da lugar a los intermediarios de Fórmula 50. La reacción de 50 con uno a diez equivalentes de acetonitrilo utilizando una base tal como *n*-butil-litio, metóxido de sodio, o similares en un disolvente inerte, da lugar al 4-oxo-1,4-dihidro[1]benzofuro[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilo 51, o los tautómeros de 4-hidroxi[1]benzofuro[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilos. El calentamiento de 51 con o sin disolvente con un agente de cloración, tal como oxícloruro de fósforo o cloruro de oxalilo, proporciona los correspondientes 4-cloro[1]benzofuro[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilos. La condensación de los 4-cloro[1]benzofuro[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilos con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5 proporciona los benzofuro[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilos de Fórmula 52; esta condensación puede acelerarse calentando la mezcla de reacción junto con un equivalente de clorhidrato de piridina o utilizando bases tales como trialkilaminas, hidruro de sodio en un disolvente inerte, alcóxidos de sodio o potasio en disolventes alcohólicos, y similares. En los casos en los que los sustituyentes Ar y/o Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en los que los sustituyentes Ar y/o Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En los casos, en los intermediarios 48 en los que Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ contienen grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con bromoacetato de etilo. En aquellos casos, en los intermediarios 5, en los que Ar contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con los 4-cloro[1]benzofuro[3,2-*b*]piridina-3-carbonitrilos. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 54 como se ha descrito anteriormente.

Los 2-nitrofenoles de Fórmula 48 están comercializados, o ya se conocen en la técnica, o pueden prepararse empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Diagrama de flujo 13



La conversión de los grupos Q_1 , Q_2 , Q_3 y Q_4 en grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 puede lograrse por cualquiera de las técnicas convencionales conocidas, por ejemplo:

En el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es un grupo nitro, puede convertirse en el correspondiente grupo amino por reducción, utilizando un agente reductor tal como hierro en ácido acético;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es un grupo amino, puede convertirse en el correspondiente grupo dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono por alquilación con por lo menos dos equivalentes de un haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por calentamiento en un disolvente inerte;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es un grupo metoxi, puede convertirse en el correspondiente grupo hidroxilo por reacción con un agente de desmetilación tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte, o por calentamiento con cloruro de piridinio, con o sin disolvente;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es un grupo amino, puede convertirse en el correspondiente grupo alquilsulfonamido, alquenilsulfonamido o alquinilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de alquilsulfonilo, cloruro de alquenilsulfonilo, o cloruro de alquinilsulfonilo, respectivamente, en un disolvente inerte, utilizando una base tal como trietilamina o piridina;

en el caso en el que dos de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 son grupos metoxi contiguos, el correspondiente compuesto con grupos hidroxilo contiguos puede prepararse utilizando un agente de desmetilación, tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte, o por calentamiento con cloruro de piridinio, con o sin disolvente;

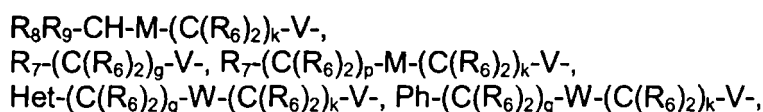
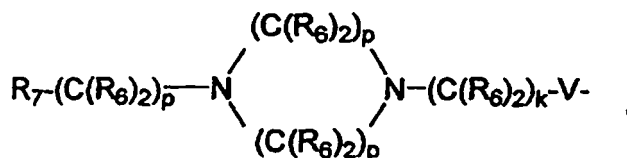
en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es un grupo amino, puede convertirse en el correspondiente grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono por alquilación con un equivalente de un haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por calentamiento en un disolvente inerte, o por alquilación reductiva, utilizando un aldehído de 1 a 6 átomos de carbono y un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio en un disolvente prótico tal como agua o alcohol, o mezclas de los mismos;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es hidroxilo, puede convertirse en el correspondiente alcaniloilo, grupo de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de ácido carboxílico, anhídrido, o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trietilamina como base;

ES 2 281 372 T3

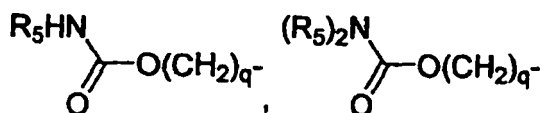
en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es hidroxilo, puede convertirse en el correspondiente grupo alquenoilo de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de ácido carboxílico, anhídrido, o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es hidroxilo, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que V es oxígeno, R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , M, W, Het, Ph, p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y $g = 2-6$ y $k = 2-4$, por reacción con el alcohol sustituido de forma adecuada, utilizando trifenil-fosfina y azodicarboxilato de dietilo en un disolvente inerte;

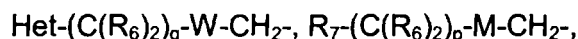
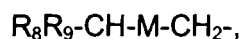
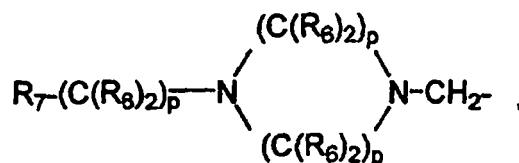
en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es un grupo $HO-(CH_2)_q-$, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que q y R_5 son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción en un disolvente inerte con un isocianato sustituido con alquilo o fenilo, $R_5-N=C=O$, o utilizando una base tal como piridina, con un reactivo $(R_5)_2NCOCl$;

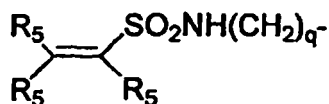
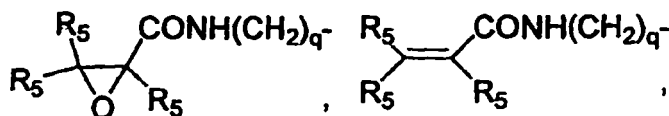
en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es carboxi o un grupo alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, puede convertirse en el correspondiente grupo hidroximetilo por reducción con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de litio, o hidruro de aluminio y litio en un disolvente inerte; el grupo hidroximetilo, a su vez, puede convertirse en el correspondiente grupo halometilo por reacción en un disolvente inerte con un reactivo halogenante, tal como tribromuro de fósforo, para dar lugar a un grupo bromometilo, o pentacloruro de fósforo, para dar lugar a un grupo clorometilo. El grupo hidroximetilo puede acilarse con un cloruro de ácido, anhídrido o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base, para dar lugar a los compuestos de la presente invención con el correspondiente grupo alcánoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, grupo alquenoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, o grupo alquenoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es un grupo halometilo, puede convertirse en los correspondientes grupos:



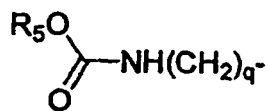
en los que R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , M, W, Het, p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con el alcohol, amina o mercaptano, sustituidos de forma adecuada, en un disolvente inerte, tal como dioxano o acetonitrilo y una base tal como trietilamina o carbonato de potasio;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es un grupo $H_2N(CH_2)_q$, puede convertirse en los correspondientes grupos:



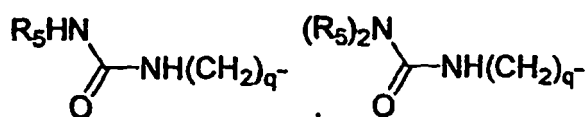
en los que R_5 y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con el cloruro de ácido o anhídrido mixto (que se prepara a partir del ácido carboxílico correspondiente), sustituido de forma adecuada, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano (THF) en presencia de una base orgánica tal como piridina, trietilamina o N-metilmorfolina;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es un grupo $H_2N(CH_2)_q$, puede convertirse en los correspondientes grupos:



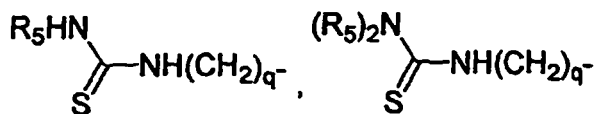
en los que R_5 y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con fosgeno en un disolvente inerte, tal como tolueno en presencia de una base tal como piridina, para dar lugar a un isocianato que, a su vez, se trata con un exceso del alcohol R_5-OH ;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es un grupo $H_2N(CH_2)_q$, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que R_5 y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción en un disolvente inerte con un isocianato sustituido con alquilo o fenilo, $R_5-N=C=O$, o por reacción con fosgeno en un disolvente inerte, tal como tolueno en presencia de una base tal como piridina, para dar lugar a un isocianato que, a su vez, se trata con un exceso de la amina $(R_5)_2NH$;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 52 es un grupo $H_2N(CH_2)_q$, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que R_5 y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción en un disolvente inerte con un isotiocianato sustituido con alquilo o fenilo, $R_5-N=C=S$, o por reacción con 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un disolvente inerte, tal como tolueno en presencia de una base tal como piridina, para dar lugar a un isotiocianato que, a su vez, se trata con un exceso de la amina $(R_5)_2NH$.

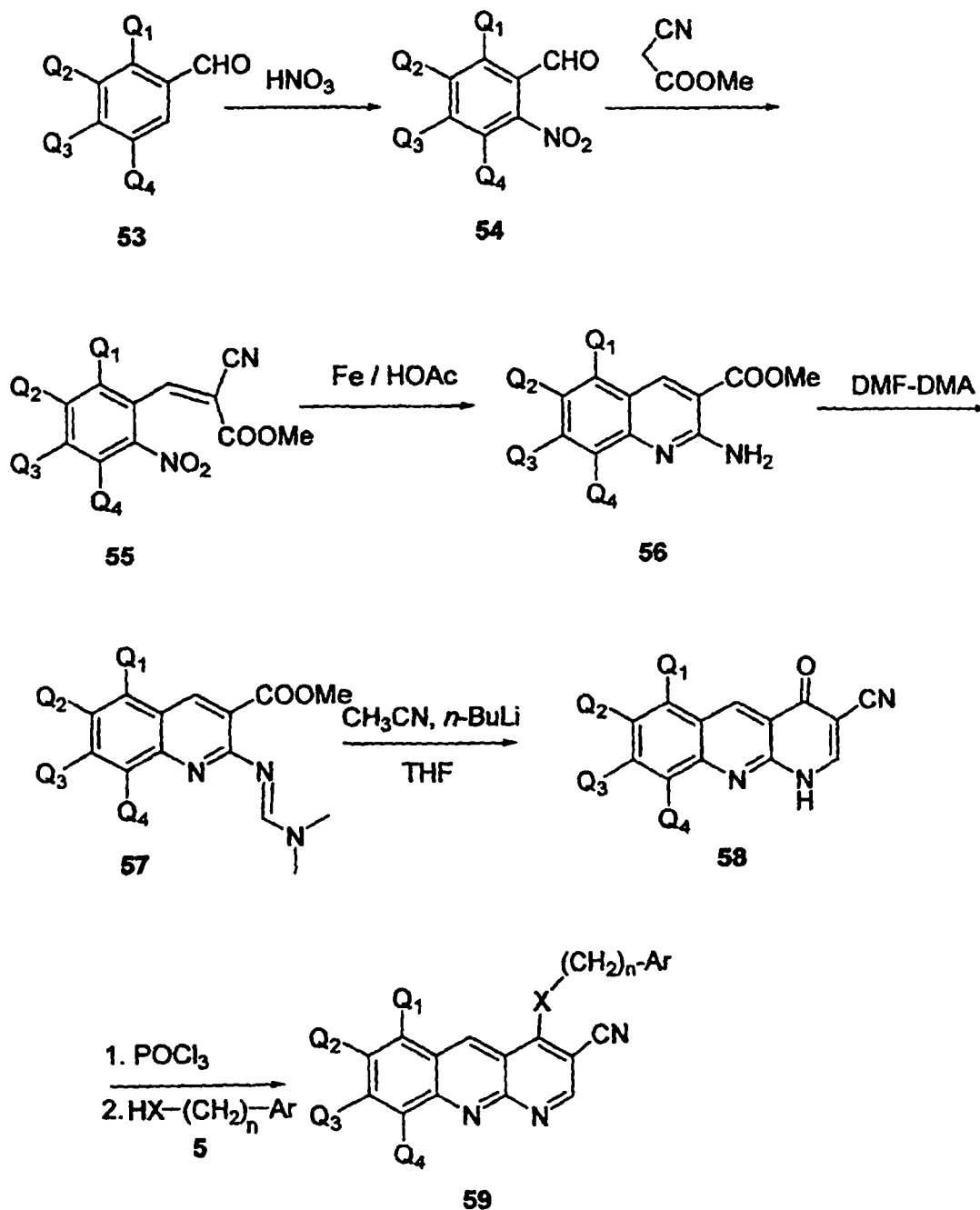
La preparación de los compuestos e intermediarios de la presente invención abarcados por la Fórmula 59 se describe a continuación y en el Diagrama de flujo 14, en el que Ar, X, Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ y n son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

La reacción de los benzaldehídos sustituidos (Formula 53) con un agente de nitración tal como, sin limitación, ácido nítrico fumante, proporciona los intermediarios de nitrobenzaldehído sustituido de Fórmula 54. La reacción de condensación de los intermediarios de nitrobenzaldehído sustituido 54 con cianoacetato de metilo y una base tal como piperidina en un disolvente alcohólico tal como metanol, con o sin calentamiento, proporciona los correspondientes ésteres metílicos del ácido 2-ciano-3-(2-nitrofenil)acrílico sustituido 55. La reducción de los ésteres metílicos del ácido 2-ciano-3-(2-nitrofenil)acrílico sustituido 55 con un agente reductor tal como, sin limitación, hierro (0) en un disolvente alcohólico, proporciona los intermediarios de éster metílico del ácido de 2-aminoquinolina-3-carboxílico sustituido de Fórmula 56. El calentamiento de los intermediarios de éster metílico del ácido de 2-aminoquinolina-3-carboxílico sustituido de Fórmula 56 con dimetilacetal de dimetilformamida, con o sin disolvente, da lugar a los intermediarios de Fórmula 57. La reacción de 57 con uno a diez equivalentes de acetonitrilo utilizando una base tal como *n*-butilitio, metóxido de sodio o similares en un disolvente inerte, da lugar a los 4-oxo-1,4-dihidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilos 58, o los tautómeros de 4-hidroxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo. El calentamiento de 58 con o sin disolvente con un agente de cloración, tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de oxalilo, proporciona los correspondientes 4-clorobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilos. La condensación de los 4-clorobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilos con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5 proporciona los benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilos de Fórmula 59; esta condensación puede acelerarse calentando la mezcla de reacción junto con un equivalente de clorhidrato de piridina o utilizando bases tales como trialkilaminas, hidruro de sodio en un disolvente inerte, alcóxidos de sodio o de potasio en disolventes alcohólicos, y similares. En aquellos casos en los que los sustituyentes Ar y/o Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ pueden contener un átomo de carbono asimétrico, los intermediarios pueden utilizarse en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en los que los sustituyentes Ar y/o Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico pueden aparecer diastereómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, incluidos, sin limitarse a los mismos, métodos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En los casos, en los intermediarios 54, en los que Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ contienen grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con cianoacetato de metilo. En los casos, en los intermediarios 5, en los que Ar contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger dichos grupos antes de la reacción con los 4-clorobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilos. Pueden utilizarse los mismos grupos protectores de aminas o de alcoholes definidos anteriormente en la presente memoria, y pueden eliminarse de los productos 59 como se ha descrito anteriormente.

Los benzaldehídos de Fórmula 53 están comercializados, o ya se conocen en la técnica, o pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos en la técnica.

(Esquema pasa a página siguiente)

Diagrama de flujo 14



La conversión de los grupos Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 en grupos R_1, R_2, R_3 y R_4 puede lograrse por cualquiera de las técnicas convencionales conocidas, por ejemplo:

en el caso en el que uno o más de Q_1, Q_2, Q_3 o Q_4 de Fórmula 59 es un grupo nitro, puede convertirse en el correspondiente grupo amino por reducción, utilizando un agente reductor tal como hierro en ácido acético;

en el caso en el que uno o más de Q_1, Q_2, Q_3 o Q_4 de Fórmula 59 es un grupo amino, puede convertirse en el correspondiente grupo dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono por alquilación con por lo menos dos equivalentes de un haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por calentamiento en un disolvente inerte;

en el caso en el que uno o más de Q_1, Q_2, Q_3 o Q_4 de Fórmula 59 es un grupo metoxi, puede convertirse en el correspondiente grupo hidroxilo por reacción con un agente de desmetilación tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte, o por calentamiento con cloruro de piridinio, con o sin disolvente;

en el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 es un grupo amino, puede convertirse en el correspondiente grupo alquilsulfonamido, alquenilsulfonamido o alquinilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de alquilsulfonilo, cloruro de alquenilsulfonilo, o cloruro de alquinilsulfonilo, respectivamente, en un disolvente inerte, utilizando una base tal como trietilamina o piridina;

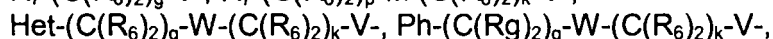
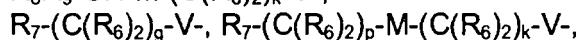
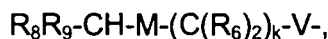
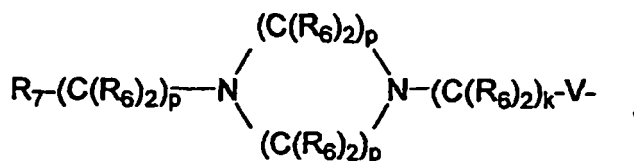
en el caso en el que dos de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 son grupos metoxi contiguos, el correspondiente compuesto con grupos hidroxí contiguos puede prepararse utilizando un agente de desmetilación, tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte, o por calentamiento con cloruro de piridinio, con o sin disolvente;

en el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 es un grupo amino, puede convertirse en el correspondiente grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono por alquilación con un equivalente de un haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por calentamiento en un disolvente inerte, o por alquilación reductiva, utilizando un aldehído de 1 a 6 átomos de carbono y un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio en un disolvente prótico tal como agua o alcohol, o mezclas de los mismos;

en el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 es hidroxí, puede convertirse en el correspondiente alcanoiloxi, grupo de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de ácido carboxílico, anhídrido, o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base;

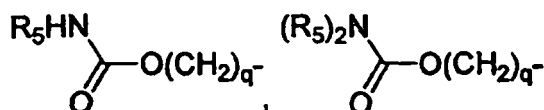
en el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 es hidroxí, puede convertirse en el correspondiente grupo alquenoiloxi de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro de ácido carboxílico, anhídrido, o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base;

en el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 es hidroxí, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que V es oxígeno, R₆, R₇, R₈, R₉, M, W, Het, Ph, p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y g = 2-6 y k = 2-4, por reacción con el alcohol sustituido de forma adecuada, utilizando trifenil-fosfina y azodicarboxilato de dietilo en un disolvente inerte;

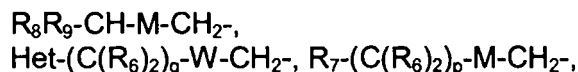
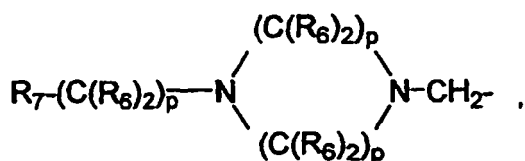
en el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 es un grupo HO-(CH₂)_q-, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que q y R₅ son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción en un disolvente inerte con un isocianato sustituido con alquilo o fenilo, R₅-N=C=O, o utilizando una base tal como piridina, con un reactivo (R₅)₂NCOCI;

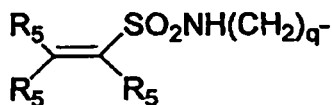
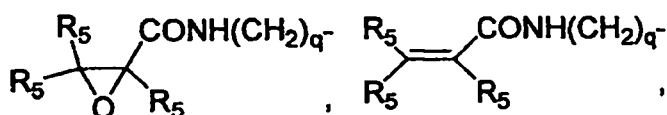
en el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 es carboxi o un grupo alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, puede convertirse en el correspondiente grupo hidroximetilo por reducción con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de litio, o hidruro de aluminio y litio en un disolvente inerte; el grupo hidroximetilo, a su vez, puede convertirse en el correspondiente grupo halometilo por reacción en un disolvente inerte con un reactivo halogenante, tal como tribromuro de fósforo, para dar lugar a un grupo bromometilo, o pentacloruro de fósforo, para dar lugar a un grupo clorometilo. El grupo hidroximetilo puede acilarse con un cloruro de ácido, anhídrido o anhídrido mixto adecuado en un disolvente inerte, utilizando piridina o una trialkilamina como base, para dar lugar a los compuestos de la presente invención con el correspondiente grupo alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, grupo alquenoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, o grupo alquenoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono;

en el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 es un grupo halometilo, puede convertirse en los correspondientes grupos:



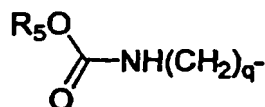
en los que R₆, R₇, R₈, R₉, M, W, Het, p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con el alcohol, amina o mercaptano, sustituidos de forma adecuada, en un disolvente inerte, tal como dioxano o acetonitrilo y una base tal como trietilamina o carbonato de potasio;

en el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 es un grupo H₂N(CH₂)_q-, puede convertirse en los correspondientes grupos: R₅-CONH(CH₂)_q-,



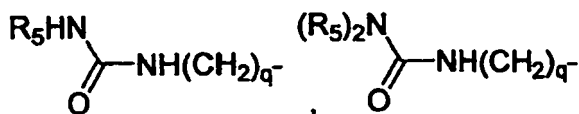
en los que R₅ y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con el cloruro de ácido o anhídrido mixto (que se prepara a partir del ácido carboxílico correspondiente), sustituidos de forma adecuada, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano (THF) en presencia de una base orgánica tal como piridina, trietilamina o N-metilmorfolina;

en el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 es un grupo H₂N(CH₂)_q-, puede convertirse en los correspondientes grupos:



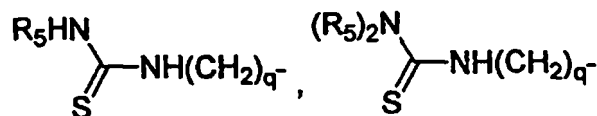
en los que R₅ y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción con fosgeno en un disolvente inerte, tal como tolueno en presencia de una base tal como piridina, para dar lugar a un isocianato que, a su vez, se trata con un exceso del alcohol R₅-OH;

en el caso en el que uno o más de Q₁, Q₂, Q₃ o Q₄ de Fórmula 59 es un grupo H₂N(CH₂)_q-, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que R₅ y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción en un disolvente inerte con un isocianato sustituido con alquilo o fenilo, R₅-N=C=O, o por reacción con fosgeno en un disolvente inerte, tal como tolueno en presencia de una base tal como piridina, para dar lugar a un isocianato que, a su vez, se trata con un exceso de la amina (R₅)₂NH;

en el caso en el que uno o más de Q_1 , Q_2 , Q_3 o Q_4 de Fórmula 59 es un grupo $H_2N(CH_2)_q$ -, puede convertirse en los correspondientes grupos:



en los que R_5 y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por reacción en un disolvente inerte con un isotiocianato sustituido con alquilo o fenilo, $R_5-N=C=S$, o por reacción con 1,1'-ticarbonildiimidazol en un disolvente inerte, tal como tolueno en presencia de una base tal como piridina, para dar lugar a un isotiocianato que, a su vez, se trata con un exceso de la amina $(R_5)_2NH$.

Los compuestos de la presente invención se evalúan en varios procedimientos estándar de análisis farmacológico que demuestran que los compuestos de la presente invención poseen una significativa actividad como inhibidores de proteína-quinasa y son agentes antiproliferativos. Entre los trastornos patológicos que pueden tratarse o inhibirse empleando inhibidores de proteína-quinasa se incluyen los que están causados, por lo menos en parte, por un defecto en la fase inicial de una ruta de señalización de una proteína-quinasa (por ejemplo, cáncer de colon); los que están causados, por lo menos en parte, por la sobreexpresión de una proteína-quinasa (por ejemplo, cáncer de pulmón y pólipos del colon); y los que están causados, por lo menos en parte, por la desregulación de una proteína-quinasa (gen activado de forma continua; glioblastoma).

Sobre la base de la actividad demostrada en los procedimientos estándar de análisis farmacológico, los compuestos de la presente invención son, por consiguiente, útiles como agentes antineoplásicos. En particular, dichos compuestos son útiles para el tratamiento, la inhibición del crecimiento, o la erradicación de neoplasias tales como las de mama, riñón, vejiga, boca, laringe, esófago, estómago, colon, ovario, pulmón, páncreas, hígado, próstata y piel.

Además de tener propiedades antineoplásicas, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la inhibición de diversos trastornos relacionados con proteína-tirosina-quinasa, incluidos: enfermedad poliquística renal, pólipos del colon, reestenosis, aterosclerosis, angiofibromas, hemangiomas, diabetes, nefropatías crónicas y agudas, sarcoma de Kaposi, neovascularización asociada a la degeneración macular, artritis reumatoide, artrosis, rechazo de trasplantes, psoriasis, lupus, enfermedad del injerto contra el huésped, glomerulonefritis, alergias respiratorias y cutáneas, alopecia autoinmunitaria, hipertiroidismo autoinmunitario, esclerosis múltiple, dermatitis atópica, y esclerosis sistémica, y son útiles como agentes antibacterianos y antivíricos.

Tal y como se utiliza en la presente invención, el término proporcionar una cantidad eficaz de un compuesto significa bien administrar directamente dicho compuesto, o bien administrar un profármaco, derivado o análogo, que dará lugar a una cantidad eficaz del compuesto en el organismo.

A continuación se presentan los procedimientos de análisis utilizados y los resultados obtenidos.

Inhibición de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) utilizando enzima recombinante

Se evalúan compuestos representativos de la invención en un procedimiento estándar de análisis farmacológico para determinar su capacidad de inhibir la fosforilación del residuo de tirosina de un sustrato peptídico, catalizada por la enzima quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico. El sustrato peptídico (RR-SRC) tiene la secuencia arg-arg-leu-ile-glu-asp-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly. La enzima utilizada en este ensayo es el dominio citoplásmico, marcado con His, del EGFR. Se construye un baculovirus recombinante (vHcEGFR52) que contiene el ADNc del EGFR que codifica los aminoácidos 645-1186, precedido por met-Ala-(His)₆. Se infectan células Sf9 en placas de 100 mm a una multiplicidad de infección de 10 ufp/célula, y las células se recogen 48 h después de la infección. Se prepara un extracto citoplásmico utilizando Triton-X-100 al 1% y aplicándolo a una columna de Ni-NTA. Tras lavar la columna con imidazol 20 mM, se eluye el HcEGFR con imidazol 250 mM (en Na₂HPO₄ 50 mM, pH 8,0, NaCl 300 mM). Las fracciones recogidas se dializan frente a HEPES 10 mM, pH 7,0, NaCl 50 mM, glicerol al 10%, 1 µg/ml de antipaína y leupeptina, y Pefabloc SC 0,1 mM. Las proteínas se congelan en hielo seco/metanol, y se almacenan a -70°C.

Los compuestos de prueba se preparan en soluciones de reserva de 10 mg/ml en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100%. Antes del experimento, se diluyen las soluciones de reserva hasta 500 µM con DMSO al 100%, y después se preparan diluciones en serie hasta alcanzar la concentración deseada con tampón HEPES (HEPES 30 mM pH 7,4).

Para la reacción enzimática se añaden 10 µl de cada inhibidor (a varias concentraciones) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Después se añaden 3 µl de enzima (dilución 1:10 en HEPES 10 mM, pH 7,4, para una concentración final de 1:120). Se deja reposar la mezcla durante 10 min en hielo, seguido por la adición de 5 µl de péptido (concentración final de 80 µM), 10 µl de tampón 4X, que contenía HEPES 50 mM (pH 7,4), Na₃VO₄ 200 mM, MnCl₂ 40 mM, ATP 80 µM, 0,25 µl de ³³P-ATP (> 2500 Ci/mmol; Amersham) y 12 µl de H₂O. Se deja transcurrir la reacción durante 90 min a temperatura ambiente y después se transfiere todo el volumen a papeles de filtro P81 previamente

ES 2 281 372 T3

cortados. Los discos de papel de filtro se lavan 2 veces con ácido fosfórico al 0,5% y se mide la radiactividad utilizando un contador de centelleo líquido.

Los datos de inhibición para compuestos representativos de la invención se muestran a continuación en la Tabla 1. La CI_{50} es la concentración de compuesto de prueba necesaria para reducir en un 50% la cantidad total de sustrato fosforilado. El % de inhibición del compuesto de prueba se determina para por lo menos tres concentraciones diferentes, y el valor de CI_{50} se calcula a partir de la curva de respuesta a la dosis. El % de inhibición se calcula con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [\text{CPM}(\text{fármaco})/\text{CPM}(\text{testigo})] \times 100$$

en la que CPM(fármaco) está en unidades de cuentas por minuto y es un número que expresa la cantidad de ATP radiomarcado ($\gamma\text{-}^{33}\text{P}$) incorporado en el sustrato peptídico RR-SRC por la enzima tras 90 minutos a temperatura ambiente en presencia del compuesto de prueba, medida por recuento de centelleo líquido. CPM(testigo) está en unidades de cuentas por minuto y es un número que expresa la cantidad de ATP radiomarcado ($\gamma\text{-}^{33}\text{P}$) incorporado en el sustrato peptídico RR-SRC por la enzima tras 90 minutos a temperatura ambiente en ausencia del compuesto de prueba, medida por recuento de centelleo líquido. Los valores de CPM se corrigen para considerar las cuentas de fondo producidas por el ATP en ausencia de la reacción enzimática.

TABLA 1

Inhibición de la quinasa del EGF-R (enzima recombinante)

Ejemplo	CI_{50} (μM)
37	0,0015 (a)
4	0,005
85	1
65	1 (a)
91	10
92	10
93	10
94	0,1
124	3,0
129	1,5
205	0,25
212	1,89
216	0,29
218	0,0053

(a) Promedio de dos pruebas.

Inhibición de la actividad del receptor que contiene el dominio de inserción de la quinasa (KDR; el dominio catalítico del receptor de VEGF)

La proteína KDR se mezcla, en presencia o ausencia de un compuesto inhibidor, con un sustrato peptídico que se va a fosforilar (un copolímero de ácido glutámico y tirosina, E:Y :: 4:1) y otros cofactores tales como Mg^{++} y vanadato de sodio (un inhibidor de la proteína-tirosina fosfatasa) en un tampón adecuado para mantener el pH (7,2). A continuación se añaden ATP y un marcador radiactivo (ATP marcado con P^{32} o con P^{33}), para iniciar la fosforilación. Tras la incubación, el fosfato radiactivo asociado a la fracción insoluble en ácido de la mezcla de ensayo se cuantifica, como medida del grado de fosforilación del sustrato. Se utiliza este formato radiactivo para identificar inhibidores de la actividad tirosina-quinasa del KDR, en la que CI_{50} es la concentración de fármaco que inhibe la fosforilación del sustrato en un 50%. Los resultados obtenidos para compuestos representativos de la presente invención se presentan en la Tabla 2.

Procedimiento de ensayo de la proteína-quinasa activada por mitógenos (MAPK)

Para evaluar inhibidores de la MAP-quinasa (proteína-quinasa activada por mitógenos) se utiliza un procedimiento estándar de análisis farmacológico acoplado de dos componentes, que mide la fosforilación de un residuo de serina/treonina en una secuencia apropiada del sustrato en presencia y ausencia de un posible inhibidor. Se utiliza primero

la MEK 1 (MAPKK) recombinante humana para activar la ERK2 (MAPK) recombinante humana, y la MAPK activa (ERK) se incubaba con sustrato (péptido de la proteína básica de la mielina (MBPP) o péptido Myc) en presencia de ATP, Mg^{+2} y ATP radiomarcado con ^{33}P . El péptido fosforilado se captura en un filtro de fosfoclulosa P 81 (filtro de papel, o incluido en la placa de microvaloración), se lava y se hace el recuento por métodos de centelleo.

Los sustratos peptídicos utilizados en el ensayo son MBPP, sustrato peptídico (APRTPGGRR) o sustrato Myc sintético (KKFELLPTPLSPSRR-5 TFA). Las enzimas recombinantes utilizadas se preparan en forma de proteínas de fusión con GST de la ERK 2 humana y la MEK 1 humana. Las muestras de inhibidor se preparan en forma de soluciones de reserva 10X en DMSO al 10%, y se utiliza una parte alícuota adecuada para suministrar bien 10 $\mu g/ml$ para una dosis única de análisis, o bien una concentración final de 100 a 0,0001 μM , para una curva de respuesta a la dosis. Las concentraciones finales de DMSO son inferiores o iguales a 1%.

La reacción se lleva a cabo de la siguiente manera, en tampón para la quinasa, Tris 50 mM, pH 7,4, en un volumen de reacción de 50 μl . Se añade al tubo el volumen adecuado de tampón para la quinasa y la muestra de inhibidor. Se añade la dilución adecuada de enzima, para proporcionar 2-5 μg de MAPK (Erk) recombinante por tubo. El inhibidor se incubaba con MAPK (Erk) durante 30 min a 0°C. Se añade Mek (MAPKK) recombinante (0,5-2,5 μg) o Mek completamente activada (0,05-0,1 unidades), para activar la Erk, y se incubaba durante 30 min a 30°C. Después se añaden el sustrato y γ ^{33}P ATP, para obtener una concentración final de 0,5-1 mM de MBPP o 250-500 μM de Myc; 0,2-0,5 μCi de gamma P 33 ATP/tubo, y una concentración final de ATP de 50 μM . Las muestras se incubaban a 30°C durante 30 minutos y la reacción se para añadiendo 25 μl de ácido tricloroacético (TCA) al 10% enfriado con hielo. Tras enfriar las muestras en hielo durante 30 min, se transfieren 20 μl a un filtro de fosfoclulosa P 81. Los papeles de filtro se lavan 2 veces con un gran volumen de ácido acético al 1%, después 2 veces con agua. Los filtros se secan brevemente al aire antes de la adición de líquido de centelleo, y las muestras se cuentan en un contador de centelleo apropiado ajustado para leer el isótopo ^{33}P . Las muestras incluyen un testigo positivo (enzima activada más sustrato); un testigo sin enzima; un testigo sin sustrato; muestras con diferentes concentraciones del posible inhibidor; y muestras con inhibidores de referencia (otros compuestos activos o inhibidores no específicos, tales como estaurosporina o K252 B).

Los datos en bruto se registran como cpm. Las muestras repetidas se promedian y se corrigen para tener en cuenta las cuentas de fondo. Las medias de los datos de cpm se tabulan por grupos y se calcula el % de inhibición por un compuesto de prueba según la fórmula: (cpm corregidas del testigo-cpm corregidas de la muestra/ testigo) x 100 = % de inhibición. Si se analizan varias concentraciones de inhibidor, los valores de CI_{50} (la concentración que proporciona el 50% de la inhibición) se determinan gráficamente. Los resultados obtenidos para compuestos representativos de la presente invención se presentan en la Tabla 2.

Procedimiento de análisis de la quinasa Src

Los inhibidores de la actividad tirosina-quinasa de $p60^{c-src}$ (preparación parcialmente purificada obtenida de Upstate Biotechnologies) se analizan en un formato de ELISA. Para la prueba se utiliza el kit de ensayo de la tirosina-quinasa de Boehringer Mannheim (número de catálogo: 1-534505) con un sustrato peptídico cdc2 que contiene Tyr15. Se utiliza un anticuerpo antifosfotirosina conjugado con HRP para detectar el péptido fosforilado mediante una reacción cromática. Se utilizan las condiciones recomendadas por el fabricante.

Condiciones de reacción: Partes alícuotas de cinco microlitros de cada compuesto, preparadas en el momento del ensayo, se añaden en forma de solución en HEPES 10 mM pH 7,5, DMSO al 10%, al pocillo de reacción. Treinta y cinco microlitros de la mezcla de reacción que contiene la mezcla de Src, tampón y péptido/seroalbúmina bovina se añaden a los pocillos con el compuesto, y se incuban a 30°C durante 10 minutos (tampón de reacción: Tris HCl 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 0,1 mM, Na_3VO_4 0,5 mM). La reacción se inicia mediante la adición de 10 microlitros de ATP, se incubaba a 30°C durante 1 hora, y se para añadiendo 20 microlitros de EDTA 0,5 M. La mezcla de reacción con el péptido fosforilado se transfiere después a una placa de microvaloración recubierta con estreptavidina (suministrada con el kit) y se deja que la unión transcurre durante 20 minutos. El péptido no unido y la mezcla de reacción se decantan, y la placa se lava con PBS seis veces. El anticuerpo contra fosfotirosina conjugado con peroxidasa de rábano, suministrado con el kit, se incubaba con la placa durante una hora, y después se decanta. La placa se lava de nuevo con PBS seis veces. Se añade el sustrato (suministrado con el kit) y se mide la absorbancia a 405 nm.

La actividad se determina como % de inhibición, calculado con arreglo a la fórmula:

$$(1 - Abs/Abs(máx.)) \times 100 = \% \text{ de inhibición.}$$

En los casos en los que se utilizaron múltiples concentraciones del agente de prueba, pudo determinarse una CI_{50} (concentración que da lugar a 50% de inhibición).

Los resultados obtenidos para compuestos representativos de la presente invención se presentan en la Tabla 2.

TABLA 2

Inhibición del receptor que contiene el dominio de inserción de la quinasa (KDR), la proteína-quinasa activada por mitógenos (Mek-Erk) y p60^{c-src} (Src)

Ejemplo	KDR	Mek-Erk		Src	
	% de inhib. (10 μ M)	CI50 (μ M)	CI50 (μ M)	% de inhib.	dosis (μ M)
38		1,3	0,075 (a)		
39		1,3	0,016 (a)		
40		0,5	0,03 (a)		
57			0,028 (a)		
58		> 10			
3		0,2			
5			0,012		
12			0,0015 (b)		
14			0,018 (a)		
15				10	0,01
85				53	10
				44	10
86				54	10
				46	10
87	32			0	10
88		> 100			
69		3			
70	22				
42			0,012		
44		0,03			
61			0,281		
65				7	10
67				0	10
				7	10
68			4,2		
75				0	10
90				0	1

Ejemplo	KDR	Mek-Erk		Src	dosis (μ M)
	% de inhib. (10 μ M)	CI50 (μ M)	CI50 (μ M)	% de inhib.	
103				30	0,1
104				30	0,1
105			0,094		
106			0,19		
107			0,40		
124			0,00019 (c)		
125			0,0021 (d)		
128			0,0013		
129			0,00035 (d)		
130			0,0011 (d)		
131			0,00029 (d)		
132			0,0014 (d)		
133			0,00031 (d)		
157			0,0019 (d)		
158			0,00049		
159			0,00018		
165			0,22 (a)		
172			0,053		
173			0,13	33	0,1
175			0,074		
177				30	5
178			2,78		
179			0,0029		
190			0,0025		
191			0,00072		
192			0,0062		
193			0,0029		
194			0,0017	90	0,0015
195			0,0018		
196			0,052		

	KDR	Mek-Erk	Src
	% de inhib.		dosis
Ejemplo	(10 μM)	CI50 (μM)	% de inhib.
197		0,0027	
198		0,00057	
199		0,00022	
200		0,00051	
201		0,00077	
202		0,00043	100
203		0,0042	0,15
204		0,0034	
205		0,29	
206		0,0027	
207		0,002	
208		0,00039	
209		0,0049	
210		0,00083	
211		0,0011	
212		0,15	
215		0,0029	
216		0,001 (e)	
(a) Promedio de dos determinaciones			
(b) Promedio de cuatro determinaciones			
(c) Promedio de seis determinaciones			
(d) Promedio de tres determinaciones			
(e) Promedio de cinco determinaciones			

Procedimiento de análisis de la proliferación celular

Células HT-29: La eficacia del compuesto para inhibir la proliferación celular en plástico se lleva cabo en un formato de 96 pocillos, sembrando 5000 células por pocillo en un medio adecuado en el día uno, seguido por la adición del compuesto en el día 2 en diluciones de dos veces en serie. En el día cinco se elimina el compuesto por lavado, y se añade medio que contienen el reactivo MTS (Promega). El número relativo de células se determina leyendo la absorbancia a 490 nm del cromóforo producido por una reacción enzimática celular dependiente de NAD. Estos datos se presentan más adelante en la Tabla 3.

Procedimiento de análisis de la proliferación, independiente de la adhesión, de fibroblastos transformados con Src: Se utilizan fibroblastos Rat-2 transformados de forma estable con un plásmido que contiene el gen de fusión v-Src/Hu c-Src, controlado por el promotor CMV, en el que el dominio catalítico del c-Src humano está insertado en lugar del dominio catalítico del v-Src en el gen v-Src, para medir la interrupción de la proliferación dependiente de src. Se siembran placas con muy bajo grado de adhesión (Costar n.º 3474) con 10.000 células por pocillo en el día 1. El compuesto se añade en diluciones de dos veces en serie a partir de 10 micromolar hasta 0,009 micromolar en el día 2, y el reactivo MTS (Promega) se añade en el día 5 (100 microlitros de mezcla de MTS/medio + 100 microlitros de medio ya presente en las células, y se mide la absorbancia a 490 nm. Los resultados se analizan para obtener la CI_{50} de la proliferación (unidades micromolar es) de la siguiente manera: % de inhibición = (Abs a 490 nm de la muestra - del blanco) / (Abs a 490 nm del testigo sin compuesto - del blanco) X 100%. Estos datos se presentan a continuación en la Tabla 3.

ES 2 281 372 T3

TABLA 3

Inhibición de la proliferación de células cancerosas

	Prolif. de HT-29			Prolif. de Src TF		
	Ejemplo	% inhib.	a dosis (μM) Cl ₅₀ (μM)	% inhib.	a dosis (μM) Cl ₅₀ (μM)	
5	40	10	10	0	10	
10	39	35	10	25	10	
	38	25	10	0	10	
	57			0	10	
15	42	0	10	50	0,22	
	124		> 10			0,012 (a)
	128					0,23
	129		> 10			0,015 (b)
20	130					0,26
	131					0,056 (b)
	132					0,30
	133		8,595			0,047 (b)
25	157					0,038 (c)
	158					0,067 (c)
	159					0,073 (c)
	165					> 10
30	172					1,875
	173					3,74 (d)
	190					0,17
	191		> 10			0,022 (b)
35	194					> 10
	195					0,286
	196					1,781
	197					2,071
40	198					0,353
	199					0,023 (c)
	200					0,24
	201					0,175 (b)
45	202					0,068
	203					0,071 (b)
	204					1,598 (b)
	206					0,307 (b)
50	207					0,929
	208					0,96
	209					0,309
	210					0,046
55	211					0,128
	212					> 10
	215					0,105
	216		9,95			0,004
60	(a) Promedio de cinco determinaciones					
	(b) Promedio de dos determinaciones					
	(c) Promedio de tres determinaciones					
65	(d) Promedio de cuatro determinaciones					

Inhibición de la proliferación de células cancerosas, medida por el número de células

Se siembran líneas celulares tumorales humanas en placas de 96 pocillos (250 μ l/pocillo, $1-6 \times 10^4$ células/ml) en medio RPMI 1640, que contenía FBS (suero bovino fetal) al 5%. Veinticuatro horas después de la siembra, se añaden los compuestos de prueba a varias concentraciones. Tras 48 horas de exposición a los compuestos de prueba, las células se fijan con ácido tricloroacético y se tiñen con sulforrodamina B. Después de lavar con ácido tricloroacético, el colorante unido se solubiliza en base Tris 10 mM y se determina la densidad óptica utilizando un lector de placas. En las condiciones del ensayo, la densidad óptica es proporcional al número de células en el pocillo. Las CI_{50} (concentraciones que causan un 50% de inhibición de la proliferación celular) se determinan a partir de las curvas de inhibición de la proliferación. El procedimiento de análisis se describe en detalle en Philip Skehan *et. al*, *J. Natl. Canc. Inst.*, 82, 1107-1112 (1990). Estos datos se muestran más adelante en la Tabla 4. Puede obtenerse información acerca de algunas de las líneas celulares utilizadas en estos procedimientos de análisis en el documento de la American Type Tissue Collection: Cell Lines and Hybridomas, 1994 Reference Guide, 8ª Edición.

TABLA 4

Inhibición de la proliferación de células cancerosas, medida por el número de células (CI_{50} μ g/ml)

Ejemplo	MDA-MB-435	A431	SK-BR3	SW620
4	1,65	0,332	1,01	1,08
15	0,85	0,58	> 5	0,38
33	> 5	4,88	> 5	> 5
37	3,48 (a)	0,58 (a)	0,6 (a)	3,72 (a)
65	> 5	> 5	> 5	> 5
85	> 5	> 5	> 5	> 5
90	0,46	0,41	0,59	0,67
92	> 5	> 5	> 5	> 5
93	1,69	0,838	0,224	1
94	3,9	1,11	1,09	> 5
129	0,88	0,62	0,93	1,3
212	-	0,76	0,04	0,36
218	33,5	4,7	3,5	11,6
(a) Promedio de tres determinaciones				

Procedimiento de ensayo de la cascada de la quinasa Raf-1

Se utiliza Raf-1 (c-Raf) para fosforilar y activar la GST-MEK1 inactiva, que puede después fosforilar y activar la p42 GST-MAPK inactiva, que se mide a continuación determinando la fosforilación de la secuencia TEY (aminoácidos 202-204) empleando un anticuerpo fosfoespecífico de Sigma (número de catálogo: 77439219041). Reactivos: lisado de células Sf9 de insecto, que contienen c-Raf humana recombinante de longitud completa, marcada con 6-his. (Actividad específica: ~200 U/ml). Mek-1 humana-GST y GST-MAP-quinasa humana, inactivas (proteínas recombinantes producidas *E. coli*).

Soluciones madre para el ensayo de Raf:

1. Tampón de dilución del ensayo (ADB): MOPS 20 mM, pH 7,2, β -glicerol-fosfato 25 mM, EGTA 5 mM, ortovanadato de sodio 1 mM, ditiotreitól 1 mM.
2. Mezcla de magnesio/ATP: ATP frío 500 μ M y cloruro de magnesio 75 mM en ADB.
4. Quinasa activa: c-Raf humana activa: Se utilizan 0,4 U por cada punto de ensayo.
5. GST-MEK1 inactiva: Se utilizan 0,1 μ g por cada punto de ensayo.
6. GST-p42 MAP-quinasa inactiva: Se utilizan 1,0 μ g por cada punto de ensayo.

Soluciones madre para el ensayo de ELISA:

1. TBST - Tris (50 mM, pH 7,5), NaCl (150 mM), Tween-20 (0,05%)
2. Superblock (Pierce)
3. Anticuerpo anti-GST (Pharmacia)

4. Anticuerpo anti-fosfo-MAPK (Sigma)
5. Conjugado de anticuerpo anti-murino/europio (Wallac)

Procedimiento de ensayo:

Primera etapa: Activación, dependiente de c-Raf, de GST-MEK y GST-MAPK

1. Se añaden 20 ml de ADB por cada ensayo (es decir, por cada pocillo de una placa de 96 pocillos).
2. Se añaden 10 ml de ATP frío 0,5 mM y 75 mM de cloruro de magnesio en ADB.
3. Se añaden 2 ml de c-Raf (0,4 U/ensayo), junto con 1,6 ml de MEK1 inactiva (0,4 mg/ensayo).
4. Se añaden 4 ml de GST-p42 MAP-quinasa inactiva (1,0 mg/ensayo).
5. Se incuba durante 60 minutos a 30°C en un incubador con agitación.
6. Se transfiere esta mezcla a una placa de 96 pocillos recubierta con anticuerpos anti-GST (placas de Nunc Immunosorb recubiertas durante toda la noche con a-GST, después bloqueadas con Superblock de Pierce).
7. Se incuba durante 60 minutos a 30°C en un incubador con agitación, se lava 3X con TBST, se añade anticuerpo anti-fosfo-MAPK (Sigma) (1:3000).
6. Se incuba durante 60 minutos a 30°C en un incubador con agitación.
7. Se lava 3X con TBST, se añade conjugado de anticuerpo anti-murino/europio (Wallac) (1:500).
8. Se incuba durante 60 minutos a 30°C en un incubador con agitación.
9. Se lava 3X con TBST. Se leen las placas en un lector de placas Wallac modelo Victor.
10. Los datos recogidos se analizan en Excel para las determinaciones de puntos únicos y de CI_{50} .

Ensayo de puntos únicos - % de inhibición a 10 mg/ml (% de inhibición = 1 - cpd. de la muestra tratada/testigo no tratado). Determinaciones de CI_{50} - se realizan en los compuestos a partir de los ensayos de puntos únicos con > 80% de inhibición. Típicamente, el ensayo de Raf-1 se lleva cabo a concentraciones de compuesto de 10 μ M a 1 nM en diluciones semilogarítmicas. (El % de inhibición se determina para cada concentración de compuesto). Los resultados obtenidos para compuestos representativos de la presente invención se presentan en la Tabla 2.

Detección de inhibidores de la quinasa Raf empleando células

Materiales

Líneas celulares: Línea celular de adenocarcinoma humano LoVo, cuya proliferación se sabe que es inhibida por concentraciones nanomolares bajas de un inhibidor estándar de referencia de *Ras*, y línea celular de adenocarcinoma humano CaCo-2, cuya proliferación se sabe que es resistente al mismo compuesto de referencia.

Medio de cultivo de células: RPMI 1640 con suero bovino fetal al 10%, enriquecido con L-glutamina y penicilina/estreptomicina.

Compuestos: Administrados generalmente en forma de solución madre 10 mM en DMSO al 100%.

Solución salina normal: NaCl 150 mM.

Ácido tricloroacético (TCA): al 50% (p/v) en agua.

Sulforrodamina B (SRB): al 0,4% (p/v) en ácido acético al 1%.

Base Tris: 10 mM en agua

Métodos

Las células se siembran a una densidad de 2000 células por pocillo en el caso de la línea celular LoVo y 1500 células en el caso de la línea celular CaCo-2 en placas de 96 pocillos. Las células se siembran en medio (200 μ l) y se deja que se adhieran durante toda la noche a 37°C. A las 24 horas después de la siembra, se añaden los compuestos directamente en un volumen de 0,5 μ l. Para la detección cualitativa (compuestos detectados a 25 μ M) se añade compuesto directamente a las células. Para la detección cuantitativa, se diluye primero el compuesto en DMSO, para generar concentraciones de compuesto o de estándar de referencia de: 1, 5, 10 y 25 M. Es conveniente realizar las diluciones en una placa

idéntica de 96 pocillos, de modo que puedan añadirse los compuestos utilizando un equipo de micropipeta de múltiples canales ajustado a 0,5 μ l. Las células se incuban a continuación durante cuatro días, y después se elimina el medio utilizando una válvula múltiple de 12 pocillos, inclinando primero la placa hacia adelante en un ángulo de 45 cuarenta y cinco grados, y después insertando la válvula múltiple en posición vertical, para evitar que las puntas de la válvula múltiple toquen las células del fondo de la placa. Después se añaden 200 μ l de solución salina normal a cada pocillo, utilizando una pipeta de múltiples canales para 8 pocillos, y después se añaden con cuidado 50 μ l de TCA al 50%. A continuación se incuban las placas durante 2 horas a 4°C, y después se elimina el sobrenadante utilizando la misma técnica mencionada anteriormente, y la placa se lava dos veces con 200 μ l de agua. Las placas se secan con aire, y se añaden con cuidado 50 μ l de solución madre de SRB, de modo que se cubra el fondo de cada pocillo. Para esta operación puede utilizarse de nuevo la pipeta de múltiples canales para 8 pocillos. La SRB se incuba con las células fijadas durante 15 minutos a temperatura ambiente, y después se elimina la SRB con la válvula múltiple, como se ha descrito anteriormente, y las placas se lavan dos veces con 350 μ l de ácido acético al 1% por pocillo cada vez. Después, se secan las placas con aire y se libera la SRB unida de las proteínas añadiendo 200 μ l de base Tris. La resolubilización de la SRB se facilita colocando las placas en un agitador rotatorio durante 15-30 minutos. La absorbancia de cada pocillo se determina a 550 o 562 nm utilizando un lector de placas de microvaloración.

Cada compuesto o dilución del mismo se analiza por triplicado. Los valores atípicos se identifican por inspección visual de los datos. Cada placa debe tener un testigo "0" (sólo con vehículo).

Detección cualitativa: Para calcular el % de inhibición de un compuesto a 25 μ M, se utiliza la siguiente fórmula: $1 - (\text{absorbancia experimental a } 25 \mu\text{M del compuesto} / \text{absorbancia del testigo "0"}) \times 100 = \% \text{ de inhibición a } 25 \mu\text{M}$. Los compuestos que presentan > 50% de inhibición a 25 μ M se desplazan al ensayo cuantitativo.

Ensayo cuantitativo: Se prepara una curva patrón representando la concentración del compuesto frente a la absorbancia promedio calculada a dicha concentración. Se traza la curva, y la concentración a la que la curva pasa la marca de 50% de la absorbancia observada en el pocillo con el testigo "0" es la CI_{50} calculada para dicho compuesto. Múltiples valores para un compuesto dado indican que se analizó múltiples veces. Los resultados obtenidos para compuestos representativos de la presente invención se presentan en la Tabla 5.

TABLA 5

Ejemplo	raf $CI_{50} \mu\text{M}$	LoVo $CI_{50} \mu\text{M}$	BxPC3 $CI_{50} \mu\text{M}$	LnCAP $CI_{50} \mu\text{M}$	CaCo-2 $CI_{50} \mu\text{M}$
3	0,09				
39	0,9				
40	0,7				
44	0,009	0,85 (a)			9,2 (a)
124	0,13				
129	0,3				
149	0,004	0,006 (c)	0,037 (b)	0,053 (b)	0,9 (c)
151	0,007	0,0085	0,04	0,012	0,7
152	0,008	0,029	0,04	0,032	> 1
153	0,012	0,0094	0,038	0,019	> 1
154	0,008	0,043	0,04		> 1
174	> 10	0,44			4
176	2,995	3,5			10
213	0,027	0,3			1,4
214	0,31	0,25			8
217	> 10	0,48			4,8
218	0,66	0,43			6
(a) Promedio de dos determinaciones					
(b) Promedio de tres determinaciones					
(c) Promedio de cinco determinaciones					

Los resultados presentados en las tablas 1, 2, 3, 4 y 5 demuestran que los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de proteína-quinasas, y son útiles para su empleo como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse por separado o pueden combinarse con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su administración; por ejemplo, disolventes, diluyentes y similares, y pueden administrarse por vía oral en formas tales como comprimidos, cápsulas, polvos dispersables, granulados, o suspensiones que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a 5% de agente dispersante, jarabes que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 10 a 50% de azúcar, y elixires que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 20 a 50% de etanol, y similares, o por vía parenteral en forma de solución o suspensión inyectable estéril que contiene de aproximadamente 0,05 a 5% de agente dispersante en un medio isotónico. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 90% del principio activo en combinación con el excipiente, más habitualmente entre aproximadamente 5% y 60% en peso.

La dosis eficaz del principio activo que se utiliza puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, la forma de administración y la gravedad del trastorno que se va a tratar. Sin embargo, se obtienen, en general, resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran en una dosis diaria de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del animal, administrados opcionalmente en dosis divididas de dos a cuatro veces al día, o en forma de liberación prolongada. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosis diaria total es de aproximadamente 1 a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 2 a 500 mg. Las formas de dosificación adecuadas para uso interno incluyen de aproximadamente 0,5 a 1000 mg del compuesto activo mezclado a fondo con un excipiente sólido o líquido aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Esta pauta posológica puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas cada día, o puede reducirse la dosis proporcionalmente según lo requieran las necesidades de la situación terapéutica.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, así como por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Los excipientes sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, mientras que los excipientes líquidos incluyen agua estéril, polietilenglicoles, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceites de maíz, de cacahuete y de sésamo, según convenga a la naturaleza del principio activo y a la forma particular de administración deseada. También pueden incluirse, ventajosamente, aditivos tradicionalmente empleados en la preparación de composiciones farmacéuticas, tales como saborizantes, colorantes, conservantes y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de la facilidad de preparación y administración son las composiciones sólidas, en particular los comprimidos y las cápsulas rellenas con sólidos o líquidos. Es preferida la administración oral de los compuestos.

En algunos casos puede ser deseable administrar los compuestos directamente en las vías respiratorias en forma de aerosol.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de dichos compuestos activos en forma de base libre o de sal farmacológicamente aceptable, pueden prepararse en agua mezclada de forma adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y utilización, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir la proliferación de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para su utilización en inyecciones incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser líquida, para que pueda administrarse fácilmente con jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y debe protegerse de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El excipiente puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

Para el tratamiento del cáncer, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otras sustancias antitumorales, o con radioterapia. Los tratamientos con otras sustancias, o con radioterapia, pueden administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes al de la administración de los compuestos de la presente invención. Estas terapias combinadas pueden actuar de modo sinérgico y pueden dar lugar a un aumento de la eficacia. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con antimetabólicos tales como taxol o vinblastina, agentes alquilantes tales como cis-platino o ciclofosamida, antimitabólicos tales como 5-fluorouracilo o hidroxiaurea, agentes de intercalación entre las bases del ADN tales como adriamicina o bleomicina, inhibidores de la topoisomerasa tales como etopósido o camptotecina, y antiestrógenos tales como tamoxifeno.

A continuación se describe la preparación de ejemplos representativos de los compuestos de la presente invención.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 1

4-oxo-1,4-dihidrobenczo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 5 Una suspensión de 5,6 g (30 mmol) del ácido 3-amino-2-naftoico en 30 ml de dimetilacetato de N,N-dimetilformamida se somete a reflujo durante 6 horas. La eliminación del disolvente da lugar a 7,06 g (86,4%) de 3-[[[(dimetilamino)metilideno]amino]-2-naftoato de metilo en forma de residuo oleaginoso oscuro. A una solución de 20,8 ml (52 mmol) de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano) en 18 ml de tetrahidrofurano (THF) se le añade gota a gota una solución de 5,97 ml (114 mmol) de acetonitrilo en 100 ml de THF a -78°C. Tras completar la adición, la suspensión se agita durante 15 minutos. A esta mezcla se le añaden 7,02 g (26 mmol) de 3-[[[(dimetilamino)metilideno]amino]-2-naftoato en 50 ml de THF, gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agita a -78°C durante 1 hora. Después se añaden 7,8 g (130 mmol) de ácido acético gota a gota. La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se diluye con agua. El precipitado se recoge por filtración y se lava con agua y acetato de etilo. Tras secar en vacío, se obtienen 3,80 g (67%) del producto en forma de sólido amarillo, p.f. > 260°C. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,58 (t, J = 6,8, 1H); 7,68 (t, J = 6,8, 1H); 8,09 (d, J = 8,2, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 12,85 (s amplio, 1H). EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₄H₈N₂O: 220,23, encontrado: 221,2(M+H)⁺.

Análisis de C₁₄H₈N₂O · 0,15 H₂O

- 20 Calculado: C 75,42; H 3,75; N 12,56
Encontrado: C 75,38; H 3,68; N 12,52.

Ejemplo 2

4-clorobenczo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- Una mezcla de reacción de 3,5 g (16 mmol) de 4-oxo-1,4-dihidrobenczo[g]quinolina-3-carbonitrilo en 35 ml de oxilcloruro de fósforo y 22 gotas de N,N-dimetilformamida (DMF) se calienta a 100-110°C durante 5 horas. Tras enfriar, la mezcla se concentra hasta sequedad en vacío, para dar lugar a un residuo oscuro. El residuo se reparte entre cloruro de metileno y solución acuosa saturada, enfriada con hielo, de carbonato de sodio. La capa orgánica se lava con salmuera enfriada con hielo y se seca con sulfato de sodio. El disolvente orgánico se hace pasar a través de una columna corta de gel de sílice, y se eluye después con más cloruro de metileno. La eliminación del disolvente da lugar a 1,89 g (49,5%) del producto en forma de sólido de color amarillo brillante, p.f. 253-255°C.
- 35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,77 (m, 2H); 8,33 (d, J = 9,3, 1H); 8,39 (d, J = 9,5, 1H); 8,91 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 9,18 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₄H₇ClN₂: 238,68, encontrado: 239,2 (M+H)⁺.

- 40 Análisis de C₁₄H₇ClN₂

Calculado: C 70,45; H 2,96; N 11,74
Encontrado: C 70,16; H 3,04; N 11,55.

45

Ejemplo 3

4-(4-fenoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 50 Una mezcla de reacción de 141,8 mg (0,59 mmol) de 4-clorobenczo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 111,1 mg (0,60 mmol) de 4-fenoxianilina y 57,8 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de piridina en 8 ml de 2-etoxietanol se calienta a 110-120°C durante 1 hora. Tras enfriar, la mezcla se diluye con agua y se alcaliniza añadiendo 125,0 mg (1,18 mmol) de carbonato de sodio. El precipitado se recoge por filtración y se lava con agua. El secado en vacío da lugar al producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía, eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno/metanol de 100:0 hasta 86:14, para dar lugar a 167,8 mg (73,4%) del producto puro en forma de sólido amarillo, p.f. 250-251°C.
- 55 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,05 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,14 (m, 3H); 7,43 (m, 4H); 7,66 (m, 2H); 8,11 (d, J = 8,1, 1H); 8,19 (d, J = 7,8, 1H); 8,55 (d, 2H); 9,24 (s, 1H); 10,22 (s amplio, 1H).

- 60 EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₆H₁₇N₃O: 387,44, encontrado: 388,2 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₆H₁₇N₃O · 0,2 H₂O

- 65 Calculado: C 79,86; H 4,48; N 10,74
Encontrado: C 79,87; H 4,44; N 10,70.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 4

4-(3-cloro-4-fluoroanilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, la mezcla de reacción de 141,8 mg (0,60 mmol) de 4-clorobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 87,3 mg (0,60 mmol) de 3-cloro-4-fluoroanilina y 57,8 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de piridina en 8,0 ml de 2-etoxietanol se calienta a 110-120°C durante 1 hora, para dar lugar a 162,5 mg (77,9%) del producto en forma de sólido de color amarillo brillante, p.f. 257-259°C.

10 ¹H RMN(DMSO-d₆): δ 7,51 (m, 2H); 7,67 (m, 2H); 8,13 (d, J = 8,1, 1H); 8,20 (d, J = 8,1 1H); 8,61 (s, 2H); 9,19 (s, 1H); 10,24 (s, 1H); 12,25 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₀H₁₁ClFN₃: 347,78, encontrado: 348,3 (M+H)⁺.

15 Análisis de C₂₀H₁₁ClFN₃ · 0,2 H₂O

Calculado: C 68,36; H 3,27; N 11,96

Encontrado: C 68,60; H 3,29; N 11,70.

20 Ejemplo 5

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, la mezcla de reacción de 141,8 mg (0,60 mmol) de 4-clorobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 102,9 mg (0,60 mmol) de 4-cloro-5-metoxi-2-metilanilina (puede prepararse por el procedimiento descrito en el documento WO 85/01939, que se incorpora a la presente memoria a título de referencia) y 57,8 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de piridina en 8,0 ml de 2-etoxietanol se calienta a 130-135°C durante 1,5 horas, para dar lugar al producto crudo. La purificación del producto crudo en TLC preparativa (disolvente de desarrollo: cloruro de metileno/metanol, 95:5) da lugar a 159,3 mg (72,2%) del producto puro en forma de sólido amarillo, p.f. 195-197°C.

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,16 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 7,22 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,67 (m, 2H); 8,12 (d, J = 8,1, 1H); 8,19 (d, J = 8,1, 1H); 8,54 (d, J = 14,7, 2H); 9,29 (s, 1H); 10,11 (s, 1H).

35 EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₂H₁₆ClN₃O: 373,84, encontrado: 374,3 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₂H₁₆ClN₃O · 0,55 H₂O

40 Calculado: C 68,86; H 4,49; N 10,95

Encontrado: C 68,70; H 4,64; N 10,41.

Ejemplo 6

45 *Ácido 6,7-dimetoxi-3-(metoxicarbonil)-2-naftoico*

A 20 ml de metanol a temperatura ambiente se le añaden 200 mg (5,0 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral. La solución se agita durante 5 minutos y después se añade a una suspensión de 516 mg (2,0 mmol) de anhídrido 6,7-dimetoxi-2,3-naftalenodicarboxílico (McOmie, John F. W.; Perry, David H. Synthesis (1973), volumen 7, 416-417) en 30 ml de metanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se concentra. El residuo se reparte entre acetato de etilo y solución saturada de carbonato de sodio. La capa acuosa se separa y se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1. El producto se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato de magnesio, y se concentra en vacío. El sólido ceroso así obtenido se lava con acetato de etilo, para dar lugar a 406 mg (70%) del producto en forma de sólido blancuzco, p.f. 181-183°C.

55 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 13,10 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,81 (s, 3H).

60 EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₅H₁₄O₆: 290,3, encontrado: 291,3 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₅H₁₄O₆ · 0,1 H₂O

Calculado: C 61,12; H 4,96

65 Encontrado: C 61,03; H 4,99.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 7

Éster metílico del ácido 3-amino-6,7-dimetoxi-2-naftaleno-2-carboxílico

5 Una mezcla de 290 mg (1,0 mmol) de ácido 6,7-dimetoxi-3-(metoxycarbonil)-2-naftoico, 1,0 g de difenilfosforil-azida, y 1 ml de trietilamina en 10 ml de tolueno se somete a reflujo durante 15 minutos y se añade gota a gota a una solución de 80 ml de acetona y 10 ml de agua a 80°C. La mezcla se calienta a 80°C durante 1 hora y se concentra. El residuo se reparte entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, y se eluye con acetato de etilo/hexanos
10 1:1, para dar lugar a 105 mg (40%) de un sólido de color amarillo, p.f. 125-127°C.

¹H RMN (DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,25 (s amplio, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

15 EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₄H₁₅NO₄ 261,3, encontrado: 262,3 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₄H₁₅NO₄

20 Calculado: C 64,36; H 5,79; N 5,36.
Encontrado: C 64,08; H 5,64; N 5,39.

Ejemplo 8

Éster metílico del ácido 3-(dimetilamino-metilenoamino-6,7-dimetoxi-naftaleno-2-carboxílico

Una suspensión de 1,95 g (7,46 mmol) del éster metílico del ácido 3-amino-6,7-dimetoxi-2-naftaleno-2-carboxílico en 40 ml de dimetilacetato de N,N-dimetilformamida se somete a reflujo durante 1,5 horas. La eliminación del
30 disolvente da lugar a un residuo sólido, que se lava con éter dietílico y acetato de etilo, para dar lugar a 1,99 g (83,8%) del producto en forma de sólido blancuzco, p.f. 180-182°C. ¹H RMN(DMSO-d₆): δ 3,00 (s amplio, 6H); 3,77 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 7,12 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,93 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₇H₂₀N₂O₄: 316,36, encontrado: 317,1 (M+H)⁺.

35 Análisis de C₁₇H₂₀N₂O₄

Calculado: C 64,54; H 6,37; N 8,86
40 Encontrado: C 64,37; H 6,31; N 8,74.

Ejemplo 9

7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[g]quinolina-3-carbonitrilo

45 A una solución de 2,6 ml (6,3 mmol) de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano) en 2,0 ml de THF se le añade, gota a gota, una solución de 0,36 ml (6,9 mmol) de acetonitrilo en 6 ml de THF a -78°C. Tras completar la adición, la suspensión se agita durante 15 minutos. A esta mezcla se le añaden 496,7 mg (1,57 mmol) del éster metílico del ácido 3-(dimetilaminometilenoamino)-6,7-dimetoxi-naftaleno-2-carboxílico en 15 ml de THF, gota a gota. La mezcla de
50 reacción resultante se agita a -78°C durante 1,5 horas. Después se añaden 942,8 mg (15,7 mmol) de ácido acético, gota a gota. La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se diluye con agua. El precipitado se recoge por filtración y se lava con agua y metanol. Tras secar en vacío, se obtienen 406,0 mg (92,3%) del producto en forma de sólido de color marrón claro, p.f. > 265°C.

55 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,91 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 7,45 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 12,75 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₆H₁₂N₂O₃: 280,28, encontrado: 279,3 (M+H)⁺.

60 Análisis de C₁₆H₁₂N₂O₃ · 0,75 H₂O

Calculado: C 65,41; H 4,63; N 9,53
Encontrado: C 65,29; H 4,43; N 9,40.

65

Ejemplo 10

4-cloro-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 356,2 mg (1,3 mmol) de 7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en 5 ml de oxidocloruro de fósforo y 4 gotas de DMF se calienta a 100-110°C durante 4,5 horas. Tras enfriar, la mezcla se concentra hasta sequedad en vacío, para dar lugar a un residuo oscuro. El residuo se reparte entre cloruro de metileno y solución acuosa saturada, enfriada con hielo, de carbonato de sodio. La capa orgánica se lava con salmuera fría y se seca con sulfato de sodio. El disolvente orgánico se hace pasar a través de una columna corta de gel de sílice, y la columna se diluye primero con más cloruro de metileno, y después con una solución 99:1 de cloruro de metileno/acetato de etilo. La eliminación del disolvente da lugar a 187,0 mg (49,4%) del producto en forma de sólido de color amarillo brillante, p.f. > 265°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,99 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 7,65 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 9,06 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₆H₁₁ClN₂O₂: 298,73, encontrado: 299,2 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₆H₁₁ClN₂O₂ · 0,5 H₂O

Calculado: C 62,44; H 3,93; N 9,10

Encontrado: C 62,41; H 3,81; N 8,91.

Ejemplo 11

7,8-dimetoxi-4-(4-fenoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 75,5 mg (0,25 mmol) de 4-cloro-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 56,2 mg (0,30 mmol) de fenoxianilina y 28,9 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de piridina en 5 ml de 2-etoxietanol se calienta a 120-125°C durante 2 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluye con agua y se neutraliza añadiendo 53,0 mg (0,5 mmol) de carbonato de sodio. El precipitado se recoge por filtración y se lava con agua, éter dietílico y metanol. El secado en vacío da lugar a 83,2 mg (63,5%) del producto en forma de sólido amarillo, p.f. > 265°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,00 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 7,07-7,20 (m, 5H); 7,36 (s, 1H); 7,42 (dd, J = 8,34, J = 11,13, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 11,50 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₈H₂₁N₃O₃: 447,49, encontrado: 448,3 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₈H₂₁N₃O₃ · 2 HCl

Calculado: C 64,62; H 4,46; N 8,07

Encontrado: C 64,55; H 4,75; N 7,95.

Ejemplo 12

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, una mezcla de 75,8 mg (0,25 mmol) de 4-cloro-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 51,5 mg (0,30 mmol) de 4-cloro-5-metoxi-2-metilnilina y 28,9 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de piridina en 5,0 ml de 2-etoxietanol se calienta a 120-130°C durante 2 horas, para dar lugar al producto crudo. La purificación del producto crudo en TLC preparativa (disolvente de desarrollo: cloruro de metileno/metanol, 95:5) proporciona 88,7 mg (82,1%) del producto puro en forma de sólido amarillo, p.f. 171-173°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,13 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 7,15 (s, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,94 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₄H₂₀ClN₃O₃: 433,89, encontrado: 434,3 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₄H₂₀ClN₃O₃

Calculado: C 66,44; H 4,65; N 9,68

Encontrado: C 65,06; H 4,80; N 9,46.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 13

4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, una mezcla de 149,4 mg (0,50 mmol) de 4-cloro-7,8-dimetoxibenzo [g]quinolina-3-carbonitrilo, 87,3 mg (0,60 mmol) de 3-cloro-4-fluoroanilina y 57,8 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de piridina en 7,0 ml de 2-etoxietanol se calienta a 100-110°C durante 1,0 hora, para dar lugar a 184,4 mg (83,0%) del producto en forma de sólido amarillo, p.f. > 280°C.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,99 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 7,36 (s, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,65 (s, 1H); 7,85 (d, J = 4,5, 1H); 8,40 (s, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 11,70 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₂H₁₅ClFN₃O₂: 407,83, encontrado: 408,2 (M+H)⁺.

15 Análisis de C₂₂H₁₅ClFN₃O₂ · 1 HCl · 0,5 H₂O

Calculado: C 58,29; H 3,78; N 9,27

Encontrado: C 58,05; H 3,94; N 9,10.

Ejemplo 14

4-(2,4-dicloroanilino)-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

25 Una mezcla de 178,2 mg (1,1 mmol) de 2,4-dicloroanilina y 44,0 mg (1,1 mmol) de hidruro de sodio en DMF anhidra se agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla se le añaden 149,4 mg (0,5 mmol) de 4-cloro-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo. La mezcla resultante se calienta a 50-60°C durante 1 hora. Tras enfriar, la mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente da lugar a un residuo oscuro, que se purifica por TLC preparativa (disolvente de desarrollo: cloruro de metileno/metanol, 97:3), para dar lugar a una espuma de color amarillo. La trituración de la
30 espuma con éter dietílico que contiene varias gotas de metanol da lugar a 126,1 mg (59,5%) del producto en forma de sólido amarillo, p.f. 271-273°C.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,95 (s, 6H); 7,54 (m, 5H); 8,34 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 10,05 (s amplio 1H); 12,40 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₂H₁₅Cl₂N₃O₂: 424,3, encontrado: 426,1 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₂H₁₅Cl₂N₃O₂ · 0,6 H₂O

40 Calculado: C 60,73; H 3,75; N 9,66

Encontrado: C 60,69; H 3,70; N 9,51.

Ejemplo 15

4-(2,4-dicloroanilino)-7,8-dihidroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

50 Una mezcla de 252,6 mg (0,6 mmol) de 4-(2,4-dicloroanilino)-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 5,0 g de clorhidrato de piridina se calienta a 215-220°C durante 40 minutos en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar, la mezcla se neutraliza con solución acuosa de hidróxido de amonio al 3% y se agita durante 30 minutos. El precipitado se recoge, se lava con agua y se seca en vacío. El producto crudo se hace pasar a través de una columna corta de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno/metanol 90:10 hasta 50:50, para dar lugar a 122,8 mg (51,7%) del producto en forma de sólido de color marrón, p.f. > 260°C.

55 ¹H RMN (DMSO-d₆ + TFA): δ 7,44 (d, J = 9, 2H); 7,68 (dd, J = 3, J = 6, 1H); 7,79 (d, J = 6, 1H); 7,95, (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 9,15 (s, 1H); 9,17 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₀H₁₁Cl₂N₃O₂: 396,2, encontrado: (M+H)⁺.396,1.

60 Análisis de C₂₀H₁₁Cl₂N₃O₂ · 0,6 H₂O

Calculado: C 59,02; H 3,02; N 10,32

Encontrado: C 59,10; H 3,21; N 10,12.

Ejemplo 16

Ácido 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

Una mezcla de 12,0 g (40,5 mmol) del éster etílico del ácido 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (J. Med. Chem. **23**, 1358 (1980)) y 60,0 ml de hidróxido de sodio 2,5 N en 160,0 ml de etanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente, se enfría adicionalmente en un baño de hielo, se ajusta a pH 4 con ácido clorhídrico 4,0 N, y se agita durante 0,5 horas. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca en vacío, para dar lugar a 10,1 g del ácido 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico en forma de sólido de color canela, p.f. 294-297°C.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,71 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,09 (s, 1H).

EM (ES, modo negativo): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_5$: 268, encontrado: 266,8 (M-H) $^-$.

Análisis de $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_5$

Calculado: C: 44,72; H: 1,88; N: 10,43

Encontrado: C: 44,38; H: 2,05; N: 10,22.

Ejemplo 17

Amida del ácido 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

Una mezcla de 10,1 g (37,61 mmol) del ácido 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico y 14,0 g (86,34 mmol) de 1-1'-carbonildiimidazol en 110 ml de N,N-dimetilformamida se calienta a 60°C durante 50 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se burbujea gas amonio a través de la solución durante 7 minutos. Después de agitar adicionalmente durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se vierte en hielo. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca, para dar lugar a 9,75 g de un sólido de color amarillo. Una muestra de 0,17 g se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (98:2 hasta 92:8), para dar lugar a 0,12 g de la amida del ácido 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico en forma de sólido de color beige, p.f. 298-300°C.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 13,0 (s amplio, 1H); 8,96 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 8,81 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,65 (d, 1H, J = 3,6 Hz).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_4$: 267, encontrado 268 (M+H) $^+$.

Análisis de $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$

Calculado: C: 43,98; H: 2,44; N: 15,39

Encontrado: C: 44,13; H: 2,53; N: 14,99.

Ejemplo 18

7-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo

A una suspensión de 9,58 g (35,77 mmol) de la amida del ácido 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico en 60,0 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 4,0 g (21,7 mmol) de cloruro cianúrico, y la solución transparente resultante se agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta a 50°C durante 10 minutos, se agita a temperatura ambiente durante otros 10 minutos y después se vierte en hielo. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca, para dar lugar a 8,9 g de un sólido de color marrón. Una muestra de 0,17 g se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (97:3 a 95:5), para dar lugar a 0,12 g de cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color beige, p.f. > 300°C.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 13,2 (s amplio, 1H); 8,91 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 7,88 (s, 1H).

EM (ES, modo negativo): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_3$: 249, encontrado: 248 (M-H) $^-$.

Análisis de $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$

Calculado: C: 47,43; H: 1,75; N: 16,60

Encontrado: C: 47,70; H: 1,96; N: 16,34.

Ejemplo 19

7-cloro-6-nitro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo

A una suspensión fría de 1,67 g (41,75 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite) en 70,0 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 8,73 g (34,98 mmol) de 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo en porciones durante un período de 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita a 5°C durante 20 minutos, y después se le añaden 7,5 ml (42,37 mmol) de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo, gota a gota. Tras agitar a 5°C durante 20 minutos, la mezcla se vierte en hielo. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca, para dar lugar a 13,3 g de un sólido de color marrón. El sólido se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (99,5:0,5 hasta 98:2), para dar lugar a 10,5 g de 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo en forma de sólido blanco, p.f. 200-202°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,12 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 5,71 (s, 2H); 3,63 (dd, 2H, J = 5,2, 10,5 Hz); 0,88 (dd, 2H, J = 5,0, 8,1 Hz); 0,07 (s, 9H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para C₁₆H₁₈ClN₃O₄Si: 379, encontrado: 380 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₆H₁₈ClN₃O₄Si

Calculado: C: 50,59; H: 4,78; N: 11,06

Encontrado: C: 50,57; H: 4,97; N: 11,02.

Ejemplo 20

6,7-diamino-4-oxo-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1,4-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo

A una solución de 6,0 g (15,8 mmol) de 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo en 120 ml de dimetilsulfóxido se le añaden 5,13 g (79,0 mmol) de azida de sodio, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se calienta después a 60°C durante 10 minutos, a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se vierte en hielo. El sólido se recoge por filtración, se lava a fondo con agua y se seca en vacío, para dar lugar a 6,1 g de 7-azido-6-nitro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo en forma de sólido amarillo.

Una mezcla de 6,1 g (15,8 mmol) de 7-azido-6-nitro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo, 1,2 g de paladio al 10% en carbono en 80 ml de etanol, y 150 ml de tetrahidrofurano se hace reaccionar en un agitador de Parr a 30 psi durante 3 horas. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se lava con 700 ml de tetrahidrofurano y 300 ml de metanol. El filtrado se evapora, para dar lugar a 1,23 g de un sólido de color marrón. La almohadilla de tierra de diatomeas se lava adicionalmente con 300 ml de N,N-dimetilformamida, y el filtrado se vierte en hielo. El producto crudo se recoge por filtración, se lava con agua y se seca, para dar lugar a 3,36 g de un sólido de color marrón. El sólido combinado (4,59 g) se utiliza directamente en la siguiente etapa. Una porción de 0,15 g de muestra se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (99:1 a 96:4), para dar lugar a 0,1 g de 6,7-diamino-4-oxo-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1,4-dihidro-quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color rosado, p.f. > 300°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,65 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 5,86 (s, 2H); 5,50 (s, 2H); 5,19 (s, 2H); 3,60 (t, 2H, J = 5,1, 10,2 Hz); 0,88 (t, 2H, J = 5,0, 8,4 Hz); 0,011 (s, 9H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para C₁₆H₂₂N₄O₂Si: 330, encontrado: 331 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₆H₂₂N₄O₂Si

Calculado: C: 58,15; H: 6,71; N: 16,95

Encontrado: C: 57,91; H: 6,82; N: 16,75.

Ejemplo 21

8-oxo-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-5,8-dihidro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una porción de 0,5 g de 6,7-diamino-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo (1,5 mmol) se disuelve en 130 ml de dioxano y 125 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, y se enfría en un baño de hielo. Se añade una solución de 0,11 g (1,6 mmol) de nitrato de sodio en 5 ml de agua en una porción y la mezcla se agita a 0°C durante 45 minutos. Los sólidos se precipitan de la solución y se recogen por filtración y se lavan con agua, para dar lugar a un sólido de color marrón. El sólido se disuelve en 50 ml de hidróxido de sodio 0,01 N y se lava con 3 x 100 ml de cloruro de metileno. La capa acuosa se acidifica hasta pH = 5 y los sólidos se recogen por filtración y se lavan con agua. Tras secar, se obtienen 0,4 g de un sólido de color marrón, que se recrystalizan en metanol, para dar lugar a agujas de color canela, p.f. 249-251°C con desprendimiento de gases.

ES 2 281 372 T3

^1H RMN (DMSO- d_6): 89,1 (s, 1H); 8,78 (s amplio, 1H); 8,35 (s amplio, 1H); 5,78 (s, 2H); 3,64 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz); 0,87 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}$: 341, encontrado: 342 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis de $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}$

Calculado: C: 56,28; H: 5,61; N: 20,51

Encontrado: C: 56,14; H: 5,54; N: 20,41.

Ejemplo 22

8-oxo-5,8-dihidro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 0,357 g (1,04 mmol) de 8-oxo-5-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,8-dihidro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo y 0,35 g de imidazol (5,2 mmol) en 10 ml de ácido fórmico se calienta hasta 110°C durante 6 horas. La solución se enfría hasta la temperatura ambiente y los compuestos volátiles se eliminan a baja presión. El residuo se resuspende en 20 ml de agua, se filtra y se lava con agua. Tras secar, se obtienen 0,2 g de un sólido de color marrón, p.f. > 300°C.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,1 (s, 1H); 8,78 (s amplio, 1H); 8,35 (s amplio, 1H); 5,78 (s, 2H); 3,64 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz); 0,87 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz).

EM (ES, modo negativo): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$: 211, encontrado ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 210.

Análisis de $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$

Calculado: C: 56,28; H: 5,61; N: 20,51

Encontrado: C: 56,14; H: 5,54; N: 20,41.

Ejemplo 23

8-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una solución de 0,3 g de 8-oxo-5,8-dihidro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo (1,4 mmol) se resuspende en 10 ml de cloruro de oxalilo 2 M (en cloruro de metileno). Se añade un mililitro de DMF gota a gota, y la solución se calienta hasta reflujo durante 6 horas. La solución se enfría hasta la temperatura ambiente y los compuestos volátiles se eliminan a baja presión. Se añade agua enfriada con hielo al residuo, y los sólidos se filtran y se lavan con agua. Tras secar, se obtienen 0,2 g de un sólido de color marrón.

EM (ES, modo negativo): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{ClN}_5$: 229,6, encontrado ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, 228,2.

Ejemplo 24

8-(3,4,5-trimetoxianilino)[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una solución de 0,07 g de 8-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo (0,3 mmol), 0,035 g de clorhidrato de piridina (0,3 mmol), y 0,83 g de 3,4,5-trimetoxianilina (0,45 mmol) se disuelve en 3 ml de 2-etoxietanol y se calienta hasta 110°C durante 3 horas. La solución se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra, y los sólidos anaranjados se lavan con éter dietílico. Así se obtienen 0,07 del compuesto puro en forma de sal de clorhidrato. Este material pudo recrystalizarse en metanol, para dar lugar a agujas finas de color amarillo, p.f. 280°C con descomposición.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10,2 (s amplio, 1H); 9,4 (s amplio, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,3 (s amplio, 1H); 6,7 (s, 2H); 3,78 (s, 6H); 3,7 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3$: 376, encontrado: 377 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis de $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,7 \text{ HCl} \cdot 0,4 \text{ CH}_3\text{OH}$

Calculado: C: 56,19; H: 4,45; N: 20,27

Encontrado: C: 55,80; H: 4,8; N: 19,94.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 25

4,7-dicloro-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo

5 Una mezcla de 1,18 g (4,74 mmol) de 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo, 60 ml de cloruro de oxalilo 2 M (en cloruro de metileno) y 25 gotas de N,N-dimetilformamida se somete a reflujo durante 5,5 horas. Tras enfriar, la mezcla se concentra hasta sequedad y el residuo se recoge en agua enfriada con hielo. La suspensión acuosa se neutraliza hasta pH 7 con una solución acuosa de carbonato de sodio saturado. El sólido se recoge por filtración y se lava con agua enfriada con hielo, y después se seca en vacío, para dar lugar a 1,20 g del producto en
10 forma de sólido de color marrón claro. Se obtiene una muestra analítica por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 90:10) para dar lugar a un sólido de color amarillo claro, p.f. 159-161°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,70 (s, 1H); 9,09 (s, 1H); 9,41 (s, 1H).

15 EM (ES, modo de ion negativo): m/z calculado para C₁₀H₃Cl₂N₃O₂: 268,1, encontrado: (M-H)⁻ 267,0.

Análisis de C₁₀H₃Cl₂N₃O₂ · 0,2 AcOEt

20 Calculado: C 45,40; H 1,62; N 14,70

Encontrado: C 45,76; H 1,68; N 14,59.

Ejemplo 26

7-cloro-4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo

A una suspensión agitada de 0,9 g (3,3 mmol) de 4,7-dicloro-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo y clorhidrato de piridina (0,381 g, 3,3 mmol) en 2-etoxietanol (10 ml) en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 0,634 g (3,69 mmol) de
30 4-cloro-5-metoxi-2-metilanilina (WO 8501939 A1). La reacción se agita a 120°C durante 4 horas. La mezcla se enfría después hasta la temperatura ambiente y se le añade bicarbonato de sodio hasta que cesa la formación de espuma. Se añade agua a la mezcla de reacción (40 ml), y después se extrae con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Tras combinar las porciones orgánicas y secarlas con sulfato de sodio se eliminan los disolventes en vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía rápida, eluyendo con cloruro de metileno/metanol 99,5:0,5. El sólido obtenido se recrystaliza en acetato de etilo caliente, para dar lugar a 1,1 g de un sólido cristalino de color anaranjado, p.f. 217-219°C.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,27 (s, 1H); 9,42 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,13 (s, 3H).

40 EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para: C₁₈H₁₂Cl₂N₄O₃ 403,22, encontrado: 403,2 (M+H)⁺.

Análisis elemental calculado para: C₁₈H₁₂Cl₂N₄O₃ · 1 CH₃CO₂C₂H₅

45 Calculado: C: 53,77; H: 4,07; N: 11,39

Encontrado: C: 53,79; H: 4,46; N: 11,40.

Ejemplo 27

6,7-diamino-4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-3-quinolinacarbonitrilo

50 A 1,1 g (2,7 mmol) de 7-cloro-4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo en 5 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) anhidro se le añaden 1,77 g (27 mmol) de azida de sodio en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a 55°C durante 3 horas. La reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se vierte en 30 g de hielo picado. Esta mezcla se agita durante 30 minutos y el sólido suspendido se recoge por filtración. Tras secar, se
55 obtiene una porción de 1 g de 7-azido-4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo en forma de sólido oscuro. El sólido se disuelve en una mezcla 1:1 de etanol/tetrahidrofurano (50 ml), a la que se añaden 200 mg de paladio al 10% en carbono en atmósfera de nitrógeno. Tras la hidrogenación de la mezcla durante 1,5 horas utilizando un agitador de Parr a 40 psi, el producto crudo se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora en vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía rápida, eluyendo con cloruro de metileno/metanol 85:15,
60 para dar lugar a 0,638 g de un sólido de color marrón, p.f. 232-235°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,72 (s, 1H); 8,122 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,23 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,83 (s, 1H); 5,76 (s, 2H); 5,20 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,07 (s, 3H).

65 EM (modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₁₆ClN₅O: 353,81, encontrado: 354,2 (M-H)⁻.

ES 2 281 372 T3

Análisis elemental calculado para: $C_{18}H_{16}ClN_5O \cdot 1,5 H_2O$

Calculado: C: 56,76; H: 5,04; N: 17,36

Encontrado: C: 56,82; H: 5,04; N: 17,54.

Ejemplo 28

9-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)pirido[2,3-g]quinoxalina-8-carbonitrilo

Una mezcla de 0,120 g (0,34 mmol) de 6,7-diamino-4-(4-cloro-5-metoxi-metilanilino)-3-quinolinacarbonitrilo y 0,408 g de 1,4-dioxano-2,3-diol (3,4 mmol) en 5 ml de metanol anhidro se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se concentra en vacío y el residuo se purifica por cromatografía rápida, eluyendo con $CH_2Cl_2/MeOH$ 92:8, para dar lugar a 0,108 g de un sólido de color amarillo, p.f. 158-160°C.

^1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 10,34 (s, 1H); 9,53 (s, 1H); 9,11 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,46 (s, 2H); 7,26 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,27 (s, 3H).

EM (modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{20}H_{14}ClN_5O$: 375,8, encontrado: 376,2 (M-H)⁻.

Análisis de $C_{20}H_{14}ClN_5O \cdot 0,2 H_2O \cdot 0,8 CH_3OH$

Calculado: C: 61,67; H: 4,38; N: 17,27

Encontrado: C: 61,35; H: 4,11; N: 16,88.

Ejemplo 29

7-cloro-4-(5-metoxi-2-metilanilino)-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo

Una mezcla de 0,9 g (3,36 mmol) de 4,7-dicloro-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo, 0,55 g (4,0 mmol) de 5-metoxi-2-metilanilina, 0,46 g (4,0 mmol) de clorhidrato de piridina en 10,0 ml de 2-etoxietanol se calienta a 115°C durante 1 hora, se enfría y se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio. El aceite se extrae con cloruro de metileno, se seca con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evapora, para dar lugar a una espuma, que se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (99,5:0,5), para dar lugar a 0,77 g de 7-cloro-4-(5-metoxi-2-metilanilino)-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 180-182°C.

^1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 10,25 (s, 1H); 9,43 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,24 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,92 (d, 2H, J = 7,5 Hz); 3,73 (s, 3H); 2,13 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{18}H_{13}ClN_4O_3$: 368, encontrado: 369 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{18}H_{13}ClN_4O_3$

Calculado: C: 58,63; H: 3,55; N: 15,19

Encontrado: C: 58,55; H: 3,56; N: 15,06.

Ejemplo 30

6,7-diamino-4-(5-metoxi-2-metilanilino)-3-quinolinacarbonitrilo

Una mezcla de 0,7 g (1,9 mmol) de 7-cloro-4-(5-metoxi-2-metilanilino)-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo y 0,62 g (9,5 mmol) de azida de sodio se calienta a 60°C en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La mezcla se enfría y se vierte en hielo. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca, para dar lugar a 0,65 g de 7-azido-4-(5-metoxi-2-metilanilino)-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo en forma de sólido amarillo.

Una mezcla de 0,65 g (1,73 mmol) de 7-azido-4-(5-metoxi-2-metilanilino)-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo y 0,12 g de paladio al 10% en carbono en una mezcla 1:1 de etanol/tetrahidrofurano se agita en un aparato de Parr con hidrógeno gaseoso a 40 psi durante 2 horas. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se lava con metanol y tetrahidrofurano, después se seca, para dar lugar a un sólido oscuro. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (95:5 hasta 88:12), para dar lugar a 0,4 g de 6,7-diamino-4-(5-metoxi-2-metilanilino)-3-quinolinacarbonitrilo en forma de sólido oscuro, p.f. 245°C (desc.).

^1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 8,56 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,13 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,91 (s, 1H); 6,70 (d, d, 1H, J = 2,6 Hz, 8,4 Hz); 6,55 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 5,74 (s, 2H); 5,18 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,08 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{18}H_{17}N_5O$: 319, encontrado: 320 (M+H)⁺.

ES 2 281 372 T3

Análisis de $C_{18}H_{17}N_5O$

Calculado: C: 65,83; H: 5,53; N: 21,33

Encontrado: C: 65,71; H: 5,32; N: 21,32.

Ejemplo 31

8-(5-metoxi-2-metilanilino)-2-([2-(4-morfolinil)etil]amino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 0,1 g (0,3 mmol) de 6,7-diamino-4-(5-metoxi-2-metilanilino)-3-quinolinacarbonitrilo y 0,11 g (0,62 mmol) de 2-(4-morfolino)etilisotiocianato en 0,3 ml de dioxano se calienta a 100°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría y el disolvente se evapora hasta sequedad, para dar lugar a un aceite formado por N-[7-amino-3-ciano-4-(5-metoxi-2-metilanilino)-6-quinolinil]-N'-[2-(4-morfolinil)-etil]-tiourea y N-[6-amino-3-ciano-4-(5-metoxi-2-metilanilino)-7-quinolinil]-N'-[2-(4-morfolinil)etil]-tiourea. El aceite se disuelve en 3,0 ml de etanol. A esta mezcla se le añaden 0,3 g de óxido mercúrico y 20 mg de azufre en polvo, y la mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla del producto se filtra en caliente a través de tierra de diatomeas, se lava con metanol, y el disolvente se evapora, para dar lugar a un aceite. El aceite se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (95:5 hasta 85:15), para dar lugar a 0,062 g de 8-(5-metoxi-2-metilanilino)-2-([2-(4-morfolinil)etil]amino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido de color rosado, p.f. 148-150°C (se encoge a 140°C).

^1H RMN (DMSO- d_6 + ácido trifluoroacético): δ 9,17 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,34 (d, 1H, $J = 8,37$ Hz); 7,11-7,05 (m, 2H); 4,02-3,91 (m, 2H); 3,91-3,81 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,76-3,71 (m, 1H); 3,57-3,53 (m, 2H); 3,44-3,33 (m, 4H); 3,21-3,19 (m, 1H); 2,21 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{25}H_{27}N_7O_2$: 457, encontrado: 458 (M+H) $^+$.

Análisis de $C_{25}H_{27}N_7O_2 \cdot 2 H_2O$

Calculado: C: 60,83; H: 6,33; N: 19,87

Encontrado: C: 60,56; H: 6,10; N: 19,70.

Ejemplo 32

7-cloro-6-nitro-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo

Una mezcla de 500 mg (1,86 mmol) de 4,7-dicloro-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo, 342,0 mg (1,86 mmol) de 3,4,5-trimetoxianilina y 215,5 mg (1,86 mmol) de clorhidrato de piridina en 25 ml de 2-etoxietanol se calienta a 100-110°C durante 1,5 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluye con agua y se neutraliza con una solución acuosa de carbonato de sodio saturado. El sólido se recoge por filtración y se lava con agua. Tras secar en vacío se obtienen 621,0 mg (80,5%) del producto en forma de sólido de color amarillo intenso.

Se obtiene una muestra analítica por cromatografía en columna, eluyendo con metanol/cloruro de metileno 5:95. Se obtiene un sólido anaranjado, p.f. 215-217°C.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 3,69 (s, 3H); 3,77 (s, 6H); 6,73 (s, 2H); 8,25 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 9,38 (s, 1H); 10,37 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{19}H_{15}ClN_4O_5$: 414,1, encontrado: 415,2 (M+H) $^+$.

Análisis de $C_{19}H_{15}ClN_4O_5$

Calculado: C 55,02; H 3,64; N 13,51

Encontrado: C 54,86; H 3,65; N 13,43.

Ejemplo 33

2-([2-(4-morfolinil)etil]amino)-8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 506,1 mg (1,2 mmol) de 7-cloro-6-nitro-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo y 390,0 mg (6,0 mmol) de azida de sodio en 10,0 ml de DMSO se calienta a 40-50°C durante 5 horas, y después a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se vierte en agua enfriada con hielo, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente da lugar a 493,4 mg (97,7%) de 7-azido-6-nitro-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo en forma de sólido amarillo, que se utiliza en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{19}H_{15}N_7O_5$: 421,11, encontrado: 422,4 (M+H) $^+$.

ES 2 281 372 T3

Una solución de 493,4 mg (1,17 mmol) de 7-azido-6-nitro-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo en 15 ml de THF y 5 ml de etanol se somete a hidrogenación a 30 psi durante 1 hora en presencia de 100,0 mg de paladio al 10% en carbono. El catalizador se elimina por filtración y el disolvente se elimina en vacío, para dar lugar a 422,1 mg (98,8%) de 6,7-diamino-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo en forma de sólido de color amarillo intenso, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{19}H_{19}N_5O_3$: 365,16, encontrado: 366,3 (M+H)⁺.

Una mezcla de 0,15 g (0,41 mmol) de 6,7-diamino-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo y 0,14 g (0,82 mmol) de 2-(4-morfolino)etilisotiocianato en 0,4 ml de tetrahidrofurano se calienta a 100°C durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría y se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (97:3 a 85:15), para dar lugar a 0,038 g de 2-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 175-178°C (se encoge a 165°C).

¹H RMN (DMSO-d₆ + ácido trifluoroacético): δ 9,17 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 6,89 (s, 2H); 3,96-3,94 (m, 2H); 3,89-3,82 (m, 2H); 3,80 (s, 6H); 3,69 (s, 3H); 3,62 (m, 2 H); 3,60 (m, 3H); 3,58-3,41 (m, 2H); 3,32-3,30 (m, 1H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{26}H_{29}N_7O_4$: 503, encontrado: 504 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{26}H_{29}N_7O_4 \cdot 2,6 CH_3OH$

Calculado: C: 58,52; H: 6,76; N: 16,71

Encontrado: C: 58,40; H: 6,03; N: 16,35.

Ejemplo 34

2-amino-8-(4-fenoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

A una mezcla agitada de 0,5 g (1,5 mmol) de 6,7-diamino-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo en 10 ml de metanol anhidro se le añaden 0,174 g (1,65 mmol) de bromuro de cianógeno a 0°C. Después se retira el baño de hielo y se agita la reacción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se coloca en un baño de aceite y se calienta hasta 70°C. Después de dos horas a dicha temperatura, se retira el baño de aceite y se añaden otros 0,174 g (1,65 mmol) de bromuro de cianógeno. La reacción se agita después a 70°C durante 15 horas. En ese momento, el análisis por TLC demostró que no quedaba material de partida. La reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se lleva a pH 10 con hidróxido de amonio acuoso. Tras la evaporación de la mezcla en vacío, el residuo resultante se resuspende en metanol. El residuo precipitado se recoge por filtración y se seca en una estufa de vacío a 50°C, para dar lugar a 0,5 g de 2-amino-8-oxo-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]5,8-dihidroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido blancuzco.

A dicho sólido (0,5 g, 1,4 mmol) se le añaden, en un matraz de fondo redondo, 5 ml de ácido fórmico y 0,57 g (8,4 mmol) de imidazol. Esta mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La reacción se reduce después en vacío y se neutraliza con hidróxido de amonio acuoso. El sólido resultante se recoge por filtración, se lava con agua y se seca en una estufa de vacío a 50°C, para dar lugar a 0,3 g de 2-amino-8-oxo-5,8-dihidroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido amarillo. Al sólido anterior se le añaden 10 ml de cloruro de oxalilo 2 M (en cloruro de metileno) y 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita condiciones de reflujo hasta que se observa la desaparición del ácido de partida a juzgar por la cromatografía en capa fina. La reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se concentra en vacío y se neutraliza con NaOH 1 N frío acuoso. Se forma un precipitado, que se recoge por filtración, se lava con agua y se seca en una estufa de vacío a 50°C, para dar lugar a 0,35 g de 2-amino-8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido amarillo.

A una mezcla agitada de 0,150 g (0,5 mmol) de 2-amino-8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en 5 ml de etoxietanol y 0,063 mg (0,55 mmol) de clorhidrato de piridina, se le añaden 0,102 g (0,55 mmol) de 4-fenoxianilina en presencia de un flujo positivo de nitrógeno. La reacción se calienta hasta 120°C y se continúa la agitación durante 2 horas. Tras enfriar, un sólido precipita de la solución. El sólido se recoge por filtración, se lava con etanol, después se agita con una solución saturada de bicarbonato de sodio durante 30 minutos. El sólido resultante se filtra, se lava con agua y se seca en una estufa de vacío a 50°C, para dar lugar a 0,128 mg de un sólido de color amarillo, p.f. > 300°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,18 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,54 (d, 2H, J = 8,79 Hz); 7,42 (t, 2H, J = 8,43), 7,21 (m, 3H), 7,11 (d, 2 H, J = 7,71).

EM (modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{23}H_{16}N_6O$: 392,419, encontrado: 393,33 (M-H)⁺.

Análisis de $C_{23}H_{16}N_6O \cdot 1,7 H_2O \cdot 1 HCl$

Calculado: C: 60,08; H: 4,48; N: 17,25

Encontrado: C: 60,15; H: 4,67; N: 17,46.

Ejemplo 35

8-oxo-5,8-dihidroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

5 Una mezcla de 4,41 g (13,36 mmol) de 6,7-diamino-4-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,4-dihidroquinolina-3-carbonitrilo y 4,41 g (56,54 mmol) de imidazol en 50 ml de ácido fórmico se calienta a la temperatura de reflujo durante 6 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evapora hasta sequedad, para dar lugar a un residuo, que se resuspende en agua, se neutraliza hasta pH 7 con hidróxido de amonio y se agita durante 0,5 horas. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca en vacío, para dar lugar a 2,8 g de un sólido de color marrón anaranjado. Una porción (0,17 g) de la muestra se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (93:7 hasta 80:20), para dar lugar a 0,11 g de 8-oxo-5,8-dihidroimidazo [4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido anaranjado, p.f. > 300°C.

15 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 12,80 (s, 1H); 12,78 (s, 1H); 8,76 (d, 1H, J = 6,5 Hz); 8,55 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 7,88 (s, 1H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$: 210, encontrado: 211 (M+H) $^+$.

Análisis de $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_4\text{O} \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$

20

Calculado: C: 57,89; H: 3,53; N: 24,55

Encontrado: C: 57,68; H: 3,60; N: 24,15.

25 Ejemplo 36

8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

30 A una suspensión de 2,65 g (12,61 mmol) de 8-oxo-5,8-dihidroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en 60,0 ml de solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno se le añaden 4 gotas de N,N-dimetilformamida y la mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante 0,5 horas. Mientras se mantiene a reflujo, se añaden porciones de 0,3 ml de N,N-dimetilformamida cada hora hasta que se completa la reacción (5 horas). Tras enfriar la mezcla de reacción, el disolvente se evapora, para dar lugar a un residuo que se coloca en un baño de hielo y se neutraliza cuidadosamente con una solución de bicarbonato de sodio saturado hasta pH 7.

35 Esta mezcla se agita adicionalmente con refrigeración durante 0,5 horas. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca, para dar lugar a 2,9 g de un sólido de color marrón. El sólido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (93:7 hasta 80:20), para dar lugar a 1,32 g de 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido de color rosado, p.f. > 300°C.

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,79 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,15 (s, 1H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{ClN}_4$: 228, encontrado: 229 (M+H) $^+$.

45 Análisis de $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{ClN}_4 \cdot 0,27 \text{ H}_2\text{O}$

Calculado: C: 56,58; H: 2,39; N: 23,99

Encontrado: C: 56,95; H: 2,64; N: 23,59.

50 Ejemplo 37

8-(3-bromo-fenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

55 Una mezcla de 0,2 g (0,87 mmol) de 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo, 0,12 ml (1,1 mmol) de 3-bromoanilina y 0,1 g (0,87 mmol) de clorhidrato de piridina en 5,0 ml de 2-etoxietanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 45 minutos, y después se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla del producto se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante 0,5 horas. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. El sólido se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (98:2 hasta 93:7), para dar lugar a 0,20 g de 8-(3-bromo-fenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido de color rosado, p.f. 286-288°C.

60 ^1H RMN (DMSO- d_6 + ácido trifluoroacético): δ 13,2 (s amplio, 2H); 9,31 (s, 1H); 9,29 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,83 (t, 1H, J = 1,77 Hz); 7,69 (dt, 1H, J = 7,68, 1,60 Hz); 7,56 (m, 2H).

65 EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrN}_5$: 364, encontrado: 365 (M+H) $^+$.

ES 2 281 372 T3

Análisis de $C_{17}H_{10}BrN_5 \cdot 1,2 H_2O$

Calculado: C: 52,92; H: 3,24; N: 18,15
Encontrado: C: 52,85; H: 3,23; N: 17,92.

Ejemplo 38

8-(2-bromo-4-clorofenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 0,25 g (1,10 mmol) de 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo, 0,27 g (1,3 mmol) de 2-bromo-4-cloroanilina, y 0,13 g (1,12 mmol) de clorhidrato de piridina en 7,0 ml de 2-etoxietanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora, se enfría hasta la temperatura ambiente, se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante 0,5 horas. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. El sólido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (97:3 a 90:10), para dar lugar a 0,10 g de 8-(2-bromo-4-clorofenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido de color amarillo, p.f. 244-246°C (se encoge a 200°C).

^1H RMN (DMSO- d_6 + ácido trifluoroacético): δ 9,46 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 7,77 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 2,2, 8,5 Hz).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{17}H_9BrClN_5$: 399, encontrado: 400 (M+H) $^+$.

Análisis de $C_{17}H_9BrClN_5 \cdot 1,0 H_2O$

Calculado: C: 49,00; H: 2,66; N: 16,81
Encontrado: C: 48,96; H: 2,65; N: 16,13.

Ejemplo 39

8-(2-bromo-4-cloro-5-metoxifenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 0,12 g (0,52 mmol) de 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo, 0,2 g (0,63 mmol) de bromhidrato de 2-bromo-4-cloro-5-metoxianilina y 0,06 g (0,52 mmol) de clorhidrato de piridina en 5,0 ml de 2-etoxietanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora, se enfría hasta la temperatura ambiente, se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante 0,5 horas. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. El sólido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (97:3 a 90:10), para dar lugar a 0,1 g de 8-(2-bromo-4-cloro-5-metoxi-fenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 257°C (desc.).

^1H RMN (DMSO- d_6 + ácido trifluoroacético): δ 9,40 (s, 1H); 9,28 (d, 2H, J = 5,3 Hz); 8,39 (s, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 3,9 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{18}H_{11}BrClN_5O$: 429, encontrado: 430 (M+H) $^+$.

Análisis de $C_{18}H_{11}BrClN_5O \cdot 0,4 H_2O$

Calculado: C: 49,60; H: 2,73; N: 16,07
Encontrado: C: 49,59; H: 2,93; N: 15,73.

Ejemplo 40

8-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 0,2 g (0,87 mmol) de 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo, 0,22 g (1,04 mmol) de clorhidrato de 2-cloro-5-metoxianilina y 0,1 g (0,87 mmol) de clorhidrato de piridina en 5,0 ml de 2-etoxietanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora, se enfría hasta la temperatura ambiente, se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante 0,5 horas. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. El sólido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (97:3 a 90:10), para dar lugar a 0,19 g de 8-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido de color beige, p.f. 296-298°C.

^1H RMN (DMSO- d_6 + ácido trifluoroacético): δ 9,42 (s, 1H); 9,29 (d, 2H, J = 5,5 Hz); 8,40 (s, 1H); 7,61 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,37 (d, 1H, J = 3,0 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 3,0, 3,0 Hz); 3,84 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{18}H_{12}ClN_5O$: 349, encontrado: 350 (M+H) $^+$.

ES 2 281 372 T3

Análisis de $C_{18}H_{12}ClN_5O \cdot 1,5 H_2O$

Calculado: C: 57,37; H: 4,01; N: 18,59

Encontrado: C: 57,31; H: 3,86; N: 18,21.

Ejemplo 41

8-(3-hidroxi-4-metilfenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 0,15 g (0,66 mmol) de 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo, 0,1 g (0,78 mmol) de 5-amino-o-cresol y 0,075 g (0,66 mmol) de clorhidrato de piridina en 5,0 ml de 2-etoxietanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora, se enfría hasta la temperatura ambiente, se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante 0,5 horas. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua, éter dietílico, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, y se seca en vacío, para dar lugar a 0,17 g de 8-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido blanco, p.f. 257-260°C (desc.).

^1H RMN (DMSO- d_6 + ácido trifluoroacético): δ 9,38 (s, 1H); 9,23 (d, 2H, J = 3,3 Hz); 8,33 (s, 1H); 7,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,89 (m, 2H); 3,18 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{18}H_{13}N_5O$: 315, encontrado: 316 (M+H) $^+$.

Análisis de $C_{18}H_{13}N_5O \cdot 0,5 H_2O$

Calculado: C: 66,65; H: 4,35; N: 21,59

Encontrado: C: 66,75; H: 4,45; N: 21,56.

Ejemplo 42

8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una porción de 422,1 mg (1,16 mmol) de 6,7-diamino-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo (intermediario del Ejemplo 33) se calienta a la temperatura de reflujo en 2 ml de acetato de dietoximetilo a 120°C durante 2 horas. Tras enfriar, la solución se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio. Tras la filtración y la eliminación del disolvente, el residuo se somete a cromatografía rápida (elución con cloruro de metileno/metanol 93:7), para dar lugar a 169,9 mg (36,3%) de 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolin-8-il(3,4,5-trimetoxifenil)formamida en forma de sólido de color beige intenso, p.f. 156°C (desc.).

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 3,65 (s, 3H); 3,71 (s, 6H); 6,73 (s, 2H); 8,27 (s amplio, 1H); 8,41 (s amplio, 1H); 8,75 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 13,10 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{21}H_{17}N_5O_4$: 403,4, encontrado: 404,2 (M+H) $^+$.

HRMS m/z calculado: 403,1281 para $C_{21}H_{17}N_5O_4$, encontrado: 404,1343 (M+H) $^+$.

Una suspensión de 138,6 mg (0,34 mmol) de 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolin-8-il(3,4,5-trimetoxifenil)formamida y 229,1 mg (1,66 mmol) de carbonato de potasio en 10 ml de metanol se somete a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar, la solución se diluye con agua y se neutraliza hasta pH 7 con AcOH. El precipitado se recoge por filtración y se lava con agua, éter dietílico y acetato de etilo. Tras secar en vacío, se obtiene un producto crudo. La purificación del producto crudo por cromatografía rápida (elución con cloruro de metileno/metanol, 95:5) da lugar a 87,3 mg (68,5%) del producto final en forma de sólido amarillo, p.f. > 260°C.

^1H RMN (DMSO- d_6 + ácido trifluoroacético): δ 3,73 (s, 3H); 3,81 (s, 6H); 6,90 (s, 2H); 8,20 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 9,13 (s, 1H); 9,15 (s, 1H); 11,40 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{20}H_{17}N_5O_3$: 375,4, encontrado: 376,3 (M+H) $^+$.

Análisis de $C_{20}H_{17}N_5O_3 \cdot 0,9 H_2O$

Calculado: C 61,34; H 4,84; N 17,88

Encontrado: C 61,03; H 4,82; N 17,76.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 43

7-cloro-6-nitro-4-(4-fenoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo

Una mezcla de 722,7 mg (2,70 mmol) de 4,7-dicloro-6-nitro-3-quinolinacarbonitrilo, 100,1 mg (2,70 mmol) de 4-fenoxianilina y 312,1 mg (2,70 mmol) de clorhidrato de piridina en 30 ml de 2-etoxietanol se calienta a 110-120°C durante 3 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluye con agua, se neutraliza con una solución acuosa de carbonato de sodio saturado, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente da lugar a un residuo sólido, que se purifica por cromatografía rápida (elución con cloruro de metileno/metanol, 99:1), para dar lugar a 831,0 mg (73,9%) del producto en forma de sólido de color amarillo intenso, p.f. 220-222°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,14 (m, 5H); 7,40 (m, 4H); 8,24 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 9,38 (s, 1H); 10,42 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₂H₁₃ClN₄O₃: 416,8, encontrado: 417,2 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₂H₁₃ClN₄O₃

Calculado: C 63,39; H 3,14; N 13,44
Encontrado: C 63,12; H 3,19; N 13,22.

Ejemplo 44

8-(4-fenoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Seguendo el procedimiento empleado en el caso del 7-azido-6-nitro-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo (intermediario del Ejemplo 33), 728,4 mg (1,75 mmol) de 7-cloro-6-nitro-4-(4-fenoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo en 12 ml de DMSO se hacen reaccionar con 568,1 mg (8,74 mmol) de azida de sodio, para dar lugar a 736,0 mg (99,5%) de 7-azido-6-nitro-4-(4-fenoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo.

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₂H₁₃N₇O₃: 423,1, encontrado: 424,0 (M+H)⁺.

Seguendo el procedimiento empleado en el caso del 6,7-diamino-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo (intermediario del Ejemplo 33), la hidrogenación de una suspensión de 736,0 mg (1,74 mmol) de 7-azido-6-nitro-4-(4-fenoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo y 147,2 mg de paladio al 10% en carbono en 21 ml de THF y 6 ml de etanol da lugar a 765,1 mg de 6,7-diamino-4-(4-fenoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo crudo.

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₂H₁₇N₅O: 367,1, encontrado: 368,3 (M+H)⁺.

Seguendo el procedimiento empleado en el caso del 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolin-8-il(3,4,5-trimetoxifenil)formamida (intermediario del Ejemplo 42), el tratamiento de 765,1 mg (2,08 mmol) del 6,7-diamino-4-(4-fenoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo crudo con acetato de dietoximetilo a 120°C durante 3 horas, seguido por el mismo tratamiento da lugar a un residuo oleaginoso oscuro, que se somete a cromatografía rápida (elución con un gradiente de 99:1 a 82:18 de cloruro de metileno/metanol), para dar lugar a 263,8 mg (31,3%) de 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolin-8-il(4-fenoxifenil)formamida en forma de sólido de color beige, p.f. 266°C (desc.).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,08 (m, 5H); 7,39 (m, 4H); 8,36 (s amplio, 2H); 8,74 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 13,10 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₄H₁₅N₅O₂: 405,4, encontrado: 406,2 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₄H₁₅N₅O₂ · 0,3 H₂O

Calculado: C 70,16; H 3,83; N 17,05
Encontrado: C 70,23; H 3,81; N 17,23.

Una suspensión de 211,8 mg (0,52 mmol) de 7-ciano-3H-imidazo[4,5-g]quinolin-8-il(4-fenoxifenil)formamida y 288,9 mg (2,09 mmol) de carbonato de potasio en 15 ml de metanol se somete a reflujo durante 2,5 horas. La solución se concentra y el residuo se diluye con agua, y después se neutraliza hasta pH 7-8 con ácido acético. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca en vacío, para dar lugar a un sólido de color amarillo intenso. El sólido se purifica por cromatografía rápida (elución con un gradiente de 98:2 hasta 90:10 de cloruro de metileno/metanol), para dar lugar a 137,4 mg (70,0%) del producto final en forma de sólido amarillo, p.f. > 270°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,11 (m, 5H); 7,39 (m, 4H); 8,05 (s amplio, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,60 (s amplio, 1H); 8,89 (s amplio, 2H); 9,85 (s amplio, 1H).

ES 2 281 372 T3

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{23}H_{15}N_5O$: 377,4, encontrado: 378,2 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{23}H_{15}N_5O \cdot 0,9 H_2O$

Calculado: C 70,18; H 4,30; N 17,79
Encontrado: C 70,11; H 4,11; N 17,79.

Ejemplo 45

N-[7-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-6-quinolinil]-2-cloroacetamida
y

Ejemplo 46

N-[6-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-7-quinolinil]-cloroacetamida

A una mezcla, enfriada con hielo, de 0,12 g (0,33 mmol) de 6,7-diamino-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo y 0,5 ml de N,N-dietilanilina en 3,0 ml de tetrahidrofurano se le añaden gota a gota 0,052 ml (0,66 mmol) de cloruro de cloroacetilo, y se agita adicionalmente durante 15 minutos a 0°C. La mezcla se diluye con agua y se agita durante 20 minutos, mientras se calienta hasta la temperatura ambiente. El sólido se recoge por filtración y se seca. La purificación por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (97:3 a 90:10), da lugar a 0,11 g de un sólido de color amarillo formado por una mezcla 1:1 de *N*-[7-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-6-quinolinil]-2-cloroacetamida y *N*-[6-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-7-quinolinil]-2-cloroacetamida.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,69 (s, 0,5H); 9,42 (s, 0,5H); 8,36 (s, 0,5H); 8,23 (s, 0,5H); 7,04 (s, 1H); 6,53 (s, 2 H); 6,01 (s, 2H); 4,34 (s, 2H); 3,74 (s, 6H); 3,65 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{21}H_{20}ClN_5O_4$: 441, encontrado: 442 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{21}H_{20}ClN_5O_4 \cdot 1,3 H_2O$

Calculado: C: 54,21; H: 4,90; N: 15,05
Encontrado: C: 54,23; H: 4,96; N: 14,94.

Ejemplo 47

2-(clorometil)-8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una muestra de 0,11 g (0,25 mmol) del producto del Ejemplo 46 en 3,0 ml de ácido acético glacial se calienta a 100°C durante 15 minutos, después se enfría hasta la temperatura ambiente. Tras la evaporación del disolvente en vacío, el residuo se resuspende en agua y se neutraliza con carbonato de sodio sólido. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca, para dar lugar a 0,1 g de (clorometil)-8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido amarillo.

¹H RMN (DMSO-d₆ + ácido trifluoroacético): δ 9,20 (s, 1H); 9,13 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 6,93 (s, 2H); 5,12 (d, 2H, J = 4,2 Hz); 3,83 (s, 6H); 3,76 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{21}H_{18}ClN_5O_3$: 423, encontrado: 424 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{21}H_{18}ClN_5O_3 \cdot 0,6 H_2O$

Calculado: C: 58,02; H: 4,45; N: 16,11
Encontrado: C: 57,90; H: 4,30; N: 15,79.

Ejemplo 48

2-(4-morfolinilmetil)-8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 0,09 g (0,2 mmol) de 2-(clorometil)-8-(3,4,5-trimetoxianilino)-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo, 0,2 ml (2,3 mmol) de morfolina y 0,3 g (2,2 mmol) de carbonato de potasio anhidro en 5 ml de etanol se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla del producto se filtra para eliminar las sales inorgánicas y el filtrado se evapora hasta sequedad, para dar lugar a un aceite. El aceite se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (97:3 a 90:10), para dar lugar a 0,087 g de 2-(4-morfolinilmetil)-8-(3,4,5-trimetoxianilino)-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 258-260°C (desc.).

ES 2 281 372 T3

¹H RMN (DMSO-d₆ + ácido trifluoroacético): δ 9,23 (s, 1H); 9,15 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 6,92 (s, 2 H); 4,93 (s, 2H); 3,94 (s amplio, 4H); 3,82 (s, 6H); 3,75 (s, 3H); 3,56 (s amplio, 4H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para C₂₅H₂₆N₆O₄: 474, encontrado: 475 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₅H₂₆N₆O₄ · 1,2 H₂O

Calculado: C: 60,52; H: 5,77; N: 16,94

Encontrado: C: 60,20; H: 5,77; N: 16,80.

Ejemplo 49

N-[7-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-6-quinolinil]acrilamida

y

Ejemplo 50

N-[6-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-7-quinolinil]acrilamida

A una mezcla fría de 0,12 g (0,33 mmol) de 6,7-diamino-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-3-quinolinacarbonitrilo y 0,4 ml de N,N-dietilanilina en 3,0 ml de tetrahydrofurano se le añaden, gota a gota, 0,054 ml (0,66 mmol) de clorhidrato de acrilófilo, y la mezcla se agita en frío durante 20 minutos. La mezcla se diluye con agua y se agita durante 20 minutos. El sólido se recoge por filtración, se seca y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (97:3 a 90:10), para dar lugar a 0,03 g de un sólido de color amarillo en forma de mezcla 1:1 de *N*-[7-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-6-quinolinil]acrilamida y *N*-[6-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-7-quinolinil]acrilamida.

¹H RMN (DMSO-d₆ + ácido trifluoroacético): δ 8,89 (s, 1H); 8,65 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 7,03 (s, 1H); 8,23 (s, 0,5H); 6,78 (s, 2 H); 6,55 (q, 1H, J = 10,2 Hz); 6,30 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, J = 10,0 Hz); 5,83 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, J = 10,2 Hz); 3,748 (s, 6H); 3,70 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para C₂₂H₂₁N₅O₄: 419, encontrado: 420 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₂H₂₁N₅O₄ · 1,4 H₂O

Calculado: C: 59,42; H: 5,40; N: 15,75

Encontrado: C: 59,59; H: 5,13; N: 15,40.

Ejemplo 51

N-[7-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-6-quinolinil]-3-(4-morfolinil)propanamida

y

Ejemplo 52

N-[6-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-7-quinolinil]-3-(4-morfolinil)propanamida

Una mezcla de 0,025 g (0,06 mmol) de *N*-[7-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-6-quinolinil]acrilamida y *N*-[6-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-7-quinolinil]acrilamida y 0,05 ml (6,0 mmol) de morfolina en 0,2 ml de N,N-dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, y el disolvente se evapora hasta sequedad, para dar lugar a un aceite. El aceite se tritura varias veces con éter dietílico y se seca, para dar lugar a 0,03 g de *N*-[7-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-6-quinolinil]-3-(4-morfolinil)propanamida y *N*-[6-amino-3-ciano-4-(3,4,5-trimetoxianilino)-7-quinolinil]-3-(4-morfolinil)propanamida en forma de sólido amarillo.

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para C₂₆H₃₀N₆O₅: 506, encontrado: 507 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₆H₃₀N₆O₅ · 2,0 H₂O

Calculado: C 57,55; H 6,32; N 15,49

Encontrado: C 57,91; H 6,06; N 15,40.

Ejemplo 53

7-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-6-nitro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo

Una mezcla de 1,25 g (3,29 mmol) de 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo y 1,07 g (8,2 mmol) de 4-(2-aminoetil)-morfolina en 21 ml de acetonitrilo se calienta a la temperatura de reflujo durante 17 horas. Tras enfriar, la mezcla se concentra a baja presión y el residuo se reparte entre cloruro de metileno y salmuera. La capa orgánica separada se seca con sulfato de sodio y se filtra. La eliminación del disolvente da lugar a un residuo, que se somete a cromatografía rápida (elución con cloruro de metileno, después con un gradiente de 99:1 a 98:2 de cloruro de metileno/metanol), para dar lugar a 966 mg (61,9%) del producto en forma de sólido amarillo, p.f. 294-216°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,045 (s, 9H); 0,93 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 2,51 (t, J = 6 Hz, 2H); 2,72 (t, J = 6 Hz, 2H); 3,53 (m, 2H); 3,66 (m, 6H); 5,66 (s, 2H); 7,01 (s, 1H); 8,59 (t, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,97 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₂H₃₁N₅O₅Si: 473,6, encontrado: 474,3 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₉H₁₅ClN₄O₅

Calculado: C 55,79; H 6,60; N 14,79
Encontrado: C 55,84; H 6,65; N 14,96.

Ejemplo 54

6-amino-7-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo

Una suspensión de 916,4 mg (1,93 mmol) de 7-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-6-nitro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo en 52 ml de THF y 19 ml de etanol se somete a hidrogenación en un aparato de Parr a 40 psi durante 6 horas en presencia de 183,3 mg de paladio al 10% en carbono. El catalizador se elimina por filtración y el disolvente se evapora en vacío, para dar lugar a 944,0 mg de 6-amino-7-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo en forma de sólido de color amarillo intenso, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Para el análisis, se purifican 100 mg del producto crudo por cromatografía preparativa en capa fina (TLC); disolvente de desarrollo: cloruro de metileno/metanol, 9:1, para dar lugar a 64,7 mg del producto puro en forma de sólido de color amarillo claro, p.f. 236-238°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,06 (s, 9H); 0,92 (t, J = 8,1 Hz, 2H); 2,52 (t, J = 4,5 Hz, 2H); 2,67 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,36 (t, 2H); 3,65 (m, 6H); 5,26 (s amplio, 2H); 5,63 (s, 2H); 5,72 (t, J = 3 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 8,67 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₂H₃₃N₅O₃Si: 443,6, encontrado: 444,2 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₂H₃₃N₅O₃Si:

Calculado: C 59,56; H 7,50; N 15,79
Encontrado: C 59,17; H 7,46; N 15,63.

Ejemplo 55

3-[[2-(4-morfolinil)etil]-8-oxo-5,8-dihidro-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 422 mg (0,95 mmol) de 6-amino-7-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo, 258,7 mg (3,80 mmol) de imidazol en 6 ml de ácido fórmico al 96% se somete a reflujo durante 6,5 horas. Tras enfriar, la mezcla se concentra a baja presión y el residuo se diluye con agua. El sólido no disuelto se separa por filtración y se lava con agua. El filtrado combinado y los lavados con agua se llevan a pH 8 con solución acuosa de hidróxido de amonio al 28%. El precipitado se recoge por filtración y se lava con agua. Tras secar en vacío, se obtienen 190,0 mg del producto crudo en forma de sólido amarillo. El producto crudo se purifica por cromatografía rápida (elución con cloruro de metileno, después con un gradiente de 99:1 a 88:12 de cloruro de metileno/metanol), para dar lugar a 151,6 mg (49,3%) del producto puro en forma de sólido blancuzco, p.f. > 270°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,44 (t, J = 4,4 Hz, 4H); 2,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,53 (t, J = 4,45 Hz, 4H); 4,42 (t, J = 6 Hz, 2H); 7,74 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 12,85 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₇H₁₇N₅O₂: 323,4, encontrado: 324,2 (M+H)⁺.

ES 2 281 372 T3

Análisis de $C_{17}H_{17}N_5O_2 \cdot 0,3 H_2O$

Calculado: C 62,11; H 5,39; N 21,30

Encontrado: C 62,23; H 5,15; N 21,47.

Ejemplo 56

8-cloro-3-[2-(4-morfolinil)etil]-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una suspensión de 190,0 mg (0,59 mmol) de 3-[2-(4-morfolinil)etil]-8-oxo-5,8-dihidro-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo, 5,45 ml de cloruro de oxalilo 2 M (en cloruro de metileno) y 5 gotas de DMF se calienta a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. Tras enfriar, el disolvente se evapora hasta sequedad. El residuo se enfría en un baño de hielo y se neutraliza hasta pH 7 añadiendo lentamente solución acuosa saturada, enfriada con hielo, de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con salmuera fría y se seca con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente en vacío da lugar al producto crudo. La purificación del producto crudo por TLC preparativa (disolvente de desarrollo: metanol/cloruro de metileno, 5:95) da lugar a 122,8 mg (61%) del producto en forma de sólido amarillo, p.f. 205-207°C.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,45 (t, J = 4,5 Hz, 4H); 2,76 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 3,50 (t, J = 4,5 Hz, 4H); 4,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 8,52 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 9,11 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{17}H_{16}ClN_5O$: 341,8, encontrado 342,3 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{17}H_{16}ClN_5O \cdot 0,4 H_2O$

Calculado: C 58,50; H 4,85; N 20,06

Encontrado: C 58,47; H 4,76; N 19,93.

Ejemplo 57

8-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-3-[2-(4-morfolinil)etil]-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 86,5 mg (0,25 mmol) de 8-cloro-3-[2-(4-morfolinil)etil]-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo, 67,2 mg (0,39 mmol) de 4-cloro-5-metoxi-2-metil-anilina y 28,9 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de piridina en 3 ml de 2-etoxietanol se calienta a 130-135°C durante 11 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluye con agua y se neutraliza con 2 equivalentes de carbonato de sodio, y se extrae a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lava con salmuera y se seca con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente da lugar a un residuo, que se purifica por TLC preparativa (disolvente de desarrollo: metanol/cloruro de metileno, 1:9), para dar lugar a 83,3 mg (69,9%) del producto en forma de sólido de color beige, p.f. 246-248°C.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,13 (s, 3H); 2,47 (t, J = 4,3 Hz, 4H); 2,75 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 3,52 (t, J = 4,5 Hz, 4H); 3,81 (s, 3H); 4,50 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 7,13 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,94 (s, 1H); 9,70 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{25}H_{25}ClN_6O_2$: 476,97, encontrado: 477,3 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{25}H_{25}ClN_6O_2 \cdot 0,5 H_2O$

Calculado: C 61,79; H 5,39; N 17,29

Encontrado: C 61,91; H 5,21; N 17,06.

Ejemplo 58

3-[2-(4-morfolinil)etil]-8-(4-fenoxianilino)-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, una mezcla de 82,2 mg (0,24 mmol) de 8-cloro-3-[2-(4-morfolinil)etil]-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo, 53,3 mg (0,29 mmol) de 4-fenoxianilina y 33,5 mg (0,29 mmol) de clorhidrato de piridina en 3,5 ml de 2-etoxietanol se calienta a 130-135°C durante 1 hora, para dar lugar a 81,2 mg (69%) del producto en forma de sólido amarillo, p.f. > 260°C.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 2,46 (t, J = 4,4 Hz, 4H); 2,76 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 3,52 (t, J = 4,5 Hz, 4H); 4,50 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 7,11 (m, 5H); 7,40 (m, 4H); 8,17 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,88 (s, 1H); 9,84 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{29}H_{26}N_6O_2$: 490,6, encontrado: 491,3 (M+H)⁺.

ES 2 281 372 T3

Análisis de $C_{29}H_{26}N_6O_2 \cdot 0,3 H_2O$

Calculado: C 70,23; H 5,41; N 16,94

Encontrado: C 70,35; H 5,56; N 16,84.

Ejemplo 59

1,4-dihidro-7-mercapto-6-nitro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3-quinolinacarbonitrilo

Una solución de 100 mg (0,26 mmol) de 7-cloro-6-nitro-4-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo y 63 mg (0,26 mmol) de sulfuro de sodio nonahidrato en 1 ml de dimetilsulfóxido se agita a temperatura ambiente durante 17 horas y se vierte en 50 ml de agua. A esta mezcla se le añaden 0,27 ml de HCl 1 N. El producto se recoge por filtración, se lava con agua y se seca, para dar lugar a 81 mg (83%) de un sólido de color canela, p.f. 200°C (descompuesto).

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,86 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,51 (t, 2H), 0,77 (t, 2H), -0,09 (s, 9H).

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,86 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,51 (t, 2H), 0,77 (t, 2H), -0,09 (s, 9H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{16}H_{19}N_3O_4SSi$: 377,5, encontrado: 378,4 (M+H) $^+$.

Análisis de $C_{16}H_{19}N_3O_4SSi \cdot 0,1 DMSO \cdot 1,4 H_2O$

Calculado: C 47,40; H 5,50; N 10,23

Encontrado: C, 47,04; H, 5,02; N, 10,15.

Ejemplo 60

8-hidroxi[1,3]tiazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

Una mezcla de 377 mg (1,0 mmol) de 1,4-dihidro-7-mercapto-6-nitro-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3-quinolinacarbonitrilo y 200 mg de hidróxido de paladio al 20% en carbono en 50 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de metanol se somete a hidrogenación en un aparato de Parr a 40 psi durante 30 minutos. La mezcla se filtra y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en 5 ml de ácido fórmico al 98%, y se añaden 200 mg de imidazol a la solución. La solución se somete a reflujo durante 2 horas y se enfría hasta la temperatura ambiente. A esta solución se le añade una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de hexanos. Los sólidos así formados se filtran, se lavan con acetato de etilo, y se secan, para dar lugar a 125 mg (55%) de un sólido de color canela, p.f. 200°C (descompuesto).

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 13,1 (s amplio, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{11}H_5N_3OS$: 227,2, encontrado: 226,3 (M-H) $^-$.

HRMS (ESI): Calculado para $C_{11}H_5N_3OS$ (2M-H) $^-$: 453,0233, encontrado: 453,0224.

Ejemplo 61

8-[(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenil)amino]tiazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo

A una mezcla de 100 mg (0,44 mmol) de 8-hidroxi[1,3]tiazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo en 5 ml de cloruro de fosforilo se le añaden cinco gotas de N,N-dimetilformamida. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 30 minutos y después se concentra en vacío. Al residuo se le añaden, a 0°C, 50 ml de agua. Los sólidos se recogen, se lavan con agua, y se secan en vacío. A una mezcla de este compuesto en 2 ml de 2-etoxietanol se le añaden 76 mg (0,44 mmol) de 4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamina y 20 mg de clorhidrato de piridina. La mezcla se somete a reflujo durante una hora y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol 9:1, para dar lugar a 26 mg (16%) del producto en forma de aceite oscuro.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,99 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{19}H_{13}N_4OSCl$: 380,9, encontrado: 381,4 (M+H) $^+$.

HRMS (EI): Calculado para $C_{19}H_{13}N_4OSCl$: 380,0499, encontrado: 380,0493.

Ejemplo 62

Éster metílico del ácido 3-(dimetilaminometilenoamino)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Una mezcla de 3,38 g (16,32 mmol) de 3-aminobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (J. Org. Chem. 37, 3224 (1972)) en 8 ml de dimetilacetato de N,N-dimetilformamida se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente. El sólido se recoge por filtración, se lava con hexano y acetato de etilo, para dar lugar a 3,96 g (93%) de un sólido blanco, p.f. 73-74°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,06 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₃H₁₄N₂O₂S: 262,3, encontrado: 262,9 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₃H₁₄N₂O₂S

Calculado: C: 59,52; H: 5,38; N: 10,68
Encontrado: C: 59,25; H: 5,32; N: 10,58.

Ejemplo 63

4-hidroxibenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 1,6 ml (30,6 mmol) de acetonitrilo en 10 ml de tetrahidrofurano se añade a una solución, a -78°C, de 12,5 ml de *n*-butil-litio 2,5 M (31,2 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano. Tras agitar a -78°C durante 10 min, se añade una solución de 4,0 g (15,2 mmol) del éster metílico del ácido 3-(dimetilaminometilenoamino)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico en 40 ml de tetrahidrofurano, gota a gota, durante 1 hora. Tras agitar a -78°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente y después se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría hasta -50°C, y se añaden 2,1 ml de ácido acético. La solución se concentra en vacío y se vierte en agua. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo y después se añade HCl acuoso a la capa acuosa. El producto se extrae en acetato de etilo y la capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añaden acetato de etilo y hexano al residuo, y el residuo sólido de color canela se recoge, para dar lugar a 2,20 g (64%) del producto. Se obtiene una muestra analítica por recristalización en éter dietílico y hexano, p.f. > 300°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,65 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion negativo): m/z calculado para C₁₂H₆N₂OS: 226,3, encontrado: 224,9 (M-H)⁻.

Análisis de C₁₂H₆N₂OS · 0,25 H₂O

Calculado: C: 62,46; H: 2,84; N: 12,14
Encontrado: C: 62,52; H: 2,93; N: 12,00.

Ejemplo 64

4-clorobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 1,01 g (4,47 mmol) de 4-hidroxibenzo[4,5]tieno[3,b]piridina-3-carbonitrilo en 7 ml de oxícloruro de fósforo se calienta a la temperatura de reflujo durante 40 minutos, después se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade hexano y el sólido se recoge por filtración, se disuelve en acetato de etilo y se lava con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío hasta obtener un pequeño volumen. Los sólidos se recogen por filtración, para dar lugar a 696 mg (64%) del producto, p.f. 305-308°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,70 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,20 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₂H₅ClN₂S: 244,7, encontrado: 244,6 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₂H₅ClN₂S · 0,2 H₂O

Calculado: C: 58,05; H: 2,19; N: 11,28
Encontrado: C: 58,29; H: 2,13; N: 11,27.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 65

4-(3-bromofenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

5 Una solución de 150 mg (0,61 mmol) de 4-clorobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo en 3 ml de 2-etoxietanol que contiene 80 mg (0,74 mmol) de 3-bromoanilina y 71 mg de clorhidrato de piridina se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas, después se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado, y la capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añade éter dietílico al residuo y el sólido resultante se recoge por filtración, para dar lugar a
10 139 mg (58%) de un sólido blanco, p.f. 240-242°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,24 (d, 1H), 7,31-7,43 (m, 3H), 7,52-7,68 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

15 EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₁₀BrN₃S: 380,3, encontrado: 379,9 (M+H)⁺

Análisis de C₁₈H₁₀BrN₃S · 0,5 H₂O

20 Calculado: C: 55,54; H: 2,85; N: 10,79
Encontrado: C: 55,84; H: 2,79; N: 10,73.

Ejemplo 66

4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

25 Una solución de 237 mg (0,97 mmol) de 4-clorobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo en 6 ml de 2-etoxietanol que contiene 0,15 ml (1,36 mmol) de 4-cloro-2-fluoroanilina y 112 mg de clorhidrato de piridina se calienta a la temperatura de reflujo durante 30 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añade éter dietílico al residuo y el sólido resultante se recoge por filtración, se lava con hexano, para dar lugar a 225 mg (66%) de un sólido blancuzco, p.f. 250-251°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,40 (d, 1H), 7,50-7,69 (m, 4H), 8,08 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

35 EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₉ClFN₃S: 353,8, encontrado: 353,8 (M+H)⁺

Análisis de C₁₈H₉ClFN₃S

40 Calculado: C: 61,11; H: 2,56; N: 11,88
Encontrado: C: 61,50; H: 2,58; N: 11,65.

Ejemplo 67

4-(2,4-diclorofenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 250 mg (1,02 mmol) de 4-clorobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo, 530 mg (3,27 mmol) de 2,4-dicloroanilina y 112 mg de clorhidrato de piridina se calienta hasta que no queda nada de 4-clorobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo, a juzgar por la cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y el sólido se trata con metanol y después se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añade éter dietílico al residuo, y el sólido se recoge por filtración, para dar lugar a 225 mg (66%) de un sólido de color amarillo. Se obtiene una muestra analítica por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo 6:1, para dar lugar a un sólido de color amarillo claro, p.f. 260-262°C.

55 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,55-7,72 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₉Cl₂N₃S: 370,3, encontrado: 369,8 (M+H)⁺.

60 Análisis de C₁₈H₉Cl₂N₃S · 0,25 H₂O

Calculado: C: 57,68; H: 2,55; N: 11,21
Encontrado: C: 57,64; H: 2,48; N: 10,94.

65

Ejemplo 68

4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 230 mg (1,2 mmol) de 2,4-dicloro-5-metoxianilina (WO 8501939A1) y 48 mg (1,2 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral en 10 ml de tetrahidrofurano se calienta a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se enfría y se añaden 200 mg (0,82 mmol) de 4-clorobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo. La mezcla se calienta en condiciones de reflujo durante 4 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añade éter dietílico al residuo, y el sólido resultante se recoge por filtración y se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo 3:1, para dar lugar a 89 mg (27%) de un sólido blanco, p.f. 234-236°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,86 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,79 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₉H₁₁Cl₂N₃OS: 400,3, encontrado: 400,1 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₉H₁₁Cl₂N₃OS · 0,2 CH₃CO₂C₂H₅

Calculado: C: 56,90; H: 3,04; N: 10,05

Encontrado: C: 56,99; H: 3,37; N: 10,07.

Ejemplo 69

4-(4-fenoxifenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 250 mg (1,02 mmol) de 4-clorobenzo[4,5]tieno[3,b]piridina-3-carbonitrilo y 210 mg (1,12 mmol) de 4-fenoxianilina en 5 ml de 2-etoxietanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas, después se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se calienta después a la temperatura de reflujo durante otras 6 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío, para dar lugar a 240 mg (60%) de un sólido de color beige, p.f. 230-233°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,06-7,19 (m, 5H), 7,32-7,47 (m, 4H), 7,55-7,86 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₄H₁₅N₃OS: 393,5, encontrado: 393,9 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₄H₁₅N₃OS · 0,5 H₂O

Calculado: C: 71,61; H: 3,98; N: 10,44

Encontrado: C: 71,99; H: 3,80; N: 10,56.

Ejemplo 70

4-(3-hidroxi-4-metilfenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 300 mg (1,20 mmol) de 4-clorobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo y 160 mg (1,32 mmol) de 5-amino-*o*-cresol en 5 ml de 2-etoxietanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 8 horas, después se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío, para dar lugar a 220 mg (55%) de un sólido de color amarillo claro, p.f. 260°C, desc.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 6,63 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,52-7,67 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₉H₁₃N₃OS: 331,4, encontrado: 331,8 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₉H₁₃N₃OS · 0,2 H₂O

Calculado: C: 68,11; H: 4,03; N: 12,54

Encontrado: C: 68,20; H: 3,95; N: 12,31.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 71

4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

5 Una mezcla de 0,59 ml (5,5 mmol) de 4-cloro-2-fluorofenol y 100 mg (1,78 mmol) de hidróxido de potasio se calienta hasta que se forma una solución homogénea. A esta mezcla se le añaden 245 mg (1,00 mmol) de 4-clorobenzo [4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo, y la mezcla se calienta durante 2 horas. Se añade acetato de etilo y la solución se lava con NaOH 1 N. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. El sólido se recoge y se recrystaliza en acetato de etilo, para dar lugar a 195 mg (55%) de un sólido de color beige claro, p.f. 174-175°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,49 (m, 1H), 7,64-7,77 (m, 3H), 7,86 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,19 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₈ClFN₂OS: 354,8, encontrado: 354,8 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₈H₈ClFN₂OS · 0,3 H₂O

Calculado: C: 60,02; H: 2,41; N: 7,78

Encontrado: C: 60,32; H: 2,38; N: 7,25.

Ejemplo 72

3-amino-5-nitrobenzo[b]tiofeno

25 Una solución de 23,00 g (91,26 mmol) de 3-amino-5-nitrobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (J. Hetero. Chem., 34(4), 1163 (1997)) en 100 ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 30 ml de 1-metilpiperazina se calienta a 180°C durante 2 horas. La reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se vierte en agua. El sólido resultante se recoge por filtración y se lava con agua. El sólido se disuelve en una mezcla de acetato de etilo y éter dietílico, y la solución se lava con agua dos veces. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añaden éter dietílico y hexano al residuo y el sólido de color rojo oscuro se recoge por filtración, para dar lugar a 11,17 g (63%), p.f. 155-158°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 5,67 (s, 2H, NH₂), 6,39 (s, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,88 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₈H₆N₂O₂S: 194,2, encontrado: 194,9 (M+H)⁺.

Análisis de C₈H₆N₂O₂S

Calculado: C: 49,48; H: 3,11; N: 14,42

Encontrado: C: 49,73; H: 3,25; N: 14,13.

Ejemplo 73

4-hidroxi-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

45 Una mezcla de 9,00 g (46,34 mmol) de 3-amino-5-nitrobenzo[b]tiofeno y 8,65 g (51,12 mmol) de (etoximetileno) cianoacetato de etilo en 100 ml de tolueno se calienta en condiciones de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y el precipitado se recoge por filtración, se lava con éter dietílico, para dar lugar a 11,50 g (78%) de un sólido de color amarillo brillante.

55 Una porción de 2,33 g de dicho sólido se añade a 40 ml de éter bifenílico/difenílico 1:3, y la mezcla se calienta en condiciones de reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría ligeramente y el precipitado se recoge por filtración, se lava con éter dietílico y hexano, para dar lugar a 925 mg (46%) de un sólido de color marrón, p.f. > 305°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,43 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion negativo): m/z calculado para C₁₂H₅N₃O₃S: 271,3, encontrado: 270,2 (M-H)⁻.

Análisis de C₁₂H₅N₃O₃S

Calculado: C: 53,14; H: 1,86; N: 15,49

Encontrado: C: 52,81; H: 2,07; N: 15,31.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 74

4-cloro-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 1,22 g (4,49 mmol) de 4-hidroxi-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo en 20 ml de oxidocloruro de fósforo se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente. El sólido se recoge por filtración, después se lava con hexano, seguido por agua. El sólido se seca, para dar lugar a 947 mg (73%) de un sólido de color marrón oscuro, p.f.: se ablanda a 270°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,59 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₂H₄ClN₃O₂S: 289,7, encontrado: 289,6 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₂H₄ClN₃O₂S · 1,0 H₂O

Calculado: C: 46,83; H: 1,97; N: 13,66
Encontrado: C: 47,10; H: 1,63; N: 13,54.

Ejemplo 75

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 286 mg (0,99 mmol) de 4-cloro-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo en 10 ml de 2-etoxietanol que contiene 131 mg (1,42 mmol) de 4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamina (WO 8501939A1) y 131 mg de clorhidrato de piridina se calienta a la temperatura de reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfría ligeramente, y se añaden otros 100 mg (0,58 mmol) de 4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamina, y la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y el sólido se recoge por filtración, y después se resuspende en metanol. Se añade hidróxido de amonio acuoso y la mezcla se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, después se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añade éter dietílico al residuo, y el sólido resultante se recoge por filtración y se lava con éter dietílico, para dar lugar a 110 mg (26%) de un sólido de color canela, p.f. > 305°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,10 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₀H₁₃ClN₄O₃S: 424,9, encontrado: 425,0 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₀H₁₃ClN₄O₃S

Calculado: C: 56,54; H: 3,08; N: 13,19
Encontrado: C: 56,34; H: 3,31; N: 12,81.

Ejemplo 76

8-amino-4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilino)[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 476 mg (1,12 mmol) de 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo, 180 mg (3,22 mmol) de hierro en polvo y 180 mg (3,36 mmol) de cloruro de amonio en 20 ml de metanol acuoso al 50% se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Se añaden otros 80 mg (1,42 mmol) de hierro en polvo y 100 mg (1,87 mmol) de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas, después se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se calienta en condiciones de reflujo durante 4 horas, después se enfría ligeramente y se filtra. El sólido residuo se extrae con varias porciones de acetato de etilo caliente, seguido por metanol caliente. Todas las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía rápida, eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo 1:1 hasta sólo acetato de etilo, para dar lugar a 165 mg (37%) de un sólido de color canela, p.f. 266-268°C, desc.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,07 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,38 (d, 2H), 6,90 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₀H₁₅ClN₄OS: 394,9, encontrado: 395,1 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₀H₁₅ClN₄OS · 0,25 CH₃CO₂C₂H₅

Calculado: C: 60,50; H: 4,11; N: 13,44
Encontrado: C: 60,30; H: 4,17; N: 13,26.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 77

7-nitro-1-benzotiofen-3-amina

5 Una mezcla de 4,82 g (19,1 mmol) de 3-amino-7-nitro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (WO 9738983), 1-metil-2-pirrolidinona (23 ml) y 1-metilpiperazina (6,5 ml) se agita a 185-190°C durante 4 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtra, se lava con éter dietílico, y se seca, para dar lugar a 7-nitro-1-benzotiofen-3-amina (3,3 g, 89%) en forma de sólido de color marrón rojizo, p.f. 188-191°C.

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 5,55 (s, br, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,41 (d, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 194,2, encontrado: 195,1 (M+H) $^+$.

Análisis de $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0,3 \text{ C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$

15

Calculado: C: 51,05; H: 4,19; N: 12,96

Encontrado: C: 51,14; H 3,95; N: 13,21.

20 Ejemplo 78

(Z, E)-2-ciano-3-[(7-nitro-1-benzotien-3-il)amino]-2-propenoato de etilo

25 Una mezcla de 7-nitro-1-benzotiofen-3-amina (3,3 g, 17,0 mmol) y (etoximetileno)cianoacetato de etilo (3,16 g, 18,7 mmol) en tolueno (30 ml) se calienta a la temperatura de reflujo mientras se agita durante horas en atmósfera de nitrógeno, después se enfría, se filtra, se lava con éter dietílico, se seca, y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol 20:1. El (Z, E)-2-ciano-3-[(7-nitro-1-benzotien-3-il)amino]-2-propenoato de etilo (4,5 g, 83%) se obtiene en forma de sólido amarillo, p.f. 249-250°C. La relación de los isómeros Z y E, determinada por ^1H RMN, es 1:1.

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1,24 y 1,30 (t, 3H), 4,19 y 4,29 (q, 2H), 7,78 y 7,80 (t, 1H), 8,01 y 8,05 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,50 (m, 2H), 11,05 (d, 1H).

EM (ES, modo de ion negativo): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 317,3, encontrado: 316,2 (M-H) $^-$.

35

Análisis de $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

Calculado: C: 52,99; H: 3,49; N: 13,24

Encontrado: C: 52,85; H 3,61; N: 13,11.

40

Ejemplo 79

4-cloro-6-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

45 Una suspensión de (Z, E)-2-ciano-3-[(7-nitro-1-benzotien-3-il)amino]-2-propenoato de etilo (3,17 g, 10,0 mmol) en 45 ml de éter bifenílico/difenílico 1:3 se calienta a 255°C durante 20 horas, después se enfría, se filtra, y el precipitado se lava a fondo con éter dietílico y se seca, para dar lugar a 1,1 g de 6-nitro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo. Este compuesto se disuelve en 25 ml de diclorometano, y a la solución formada se le añaden secuencialmente cloruro de oxalilo (4,0 ml de solución 2 M en diclorometano) y DMF (0,8 ml). La mezcla formada se agita durante 4 horas a 40°C, después se enfría y se concentra en vacío. El residuo se resuspende en 5 ml de agua, se extrae con cloroformo, y el extracto se seca con sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, se aísla el producto deseado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con cloroformo. El producto se lava con éter dietílico y acetato de etilo, después se seca en vacío, para dar lugar a 4-cloro-6-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (0,6 g, 20%) en forma de sólido de color marrón claro, p.f. 258-260°C.

55

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,02 (t, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,96 (dd, 1H), 9,36 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: 289,7, encontrado: 289,0 (M+H) $^+$.

60

Análisis de $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0,5 \text{ CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Calculado: C: 50,38; H: 2,42; N: 12,59

Encontrado: C: 50,21; H: 2,33; N: 12,51.

65

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 80

4-(3-bromoanilino)-6-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-6-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (0,27 g, 0,9 mmol), 3-bromoanilina (3,16 g, 18,4 mmol) y clorhidrato de piridina (0,06 g) en 15 ml de DMSO se agita en un horno de microondas (unidad de PROLABO) a 140°C, intervalo de potencia de 0-10%, durante una hora. La mezcla final de reacción se enfría, se disuelve en 100 ml de cloroformo, se lava con HCl 2 N (2 x 50 ml), después con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), y se seca con sulfato de sodio. El disolvente se evapora, y el compuesto deseado se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol, 9:1. Después de lavar con éter dietílico y acetato de etilo se obtiene el 4-(3-bromoanilino)-6-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (0,215 g, 55%) en forma de sólido amarillo, p.f. 288-290°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,33 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,90 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,04 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₉BrN₄O₂S: 425,3, encontrado: 427,0 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₈H₉BrN₄O₂S · 0,5 HCl · 0,5 CH₃CO₂C₂H₅

Calculado: C: 49,27; H: 2,79; N: 11,49

Encontrado: C: 49,02; H 2,42; N: 11,18.

Ejemplo 81

6-amino-4-(3-bromoanilino)[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-(3-bromoanilino)-6-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo (0,213 g, 0,5 mmol), hierro en polvo (0,168 g, 3,0 mmol) cloruro de amonio (0,325 g, 6,0 mmol), metanol (90 ml) y agua (90 ml) se calienta a la temperatura de reflujo con agitación intensa en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla final se concentra, y el residuo se extrae con acetato de etilo (5 x 20 ml). El extracto se seca con sulfato de sodio, se evapora y se disuelve de nuevo en una pequeña cantidad de cloroformo/metanol/DMSO. La purificación por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol 20:1, da lugar a 6-amino-4-(3-bromoanilino)[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color marrón, p.f. 256-258°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 5,60 (s amplio, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₁₁BrN₄S: 395,3, encontrado: 397,0 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₈H₁₁BrN₄S · CH₃SOCH₃

Calculado: C: 50,74; H: 3,61; N: 11,83

Encontrado: C: 50,90; H 3,24; N: 11,93.

Ejemplo 82

Éster etílico del ácido 3-(dimetilaminometilenoamino)benzofuran-2-carboxílico

Una mezcla de 4,2 g (20,0 mmol) de 3-amino-2-benzo[b]furancarboxilato de etilo (EP 187487 A1) en 10 ml de dimetilacetato de N,N-dimetilformamida se calienta a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente y se concentra en vacío. El residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de sodio, se hace pasar a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentra en vacío. El sólido se recoge por filtración, para dar lugar a 3,90 g (75%) de un sólido blanco, p.f. 89-90°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,3 (t, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₄H₁₆N₂O₃: 260,3, encontrado: 260,9 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₄H₁₆N₂O₃

Calculado: C: 64,60; H: 6,20; N: 10,76

Encontrado: C: 64,45; H: 6,04; N: 10,64.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 83

4-hidroxibenzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 1,5 ml (30,0 mmol) de acetonitrilo en 30 ml de tetrahidrofurano se añade a una solución, a -78°C, de 11,4 ml de *n*-butil-litio 2,5 M (29,00 mmol) en 35 ml de tetrahidrofurano. Tras agitar a -78°C durante 15 min, se añade gota a gota una solución de 3,7 g (14,2 mmol) del éster etílico del ácido 3-(dimetilaminometilenoamino) benzofuran-2-carboxílico en 50 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se deja calentar hasta 0°C. La mezcla de reacción se enfría hasta -78°C, y se le añaden 3 ml de ácido acético. La solución se calienta hasta la temperatura ambiente y el residuo precipitado se recoge. Este sólido se combina con 20 ml de ácido acético y se calienta a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y el sólido se recoge por filtración, se lava con bicarbonato de sodio saturado, agua, éter dietílico, y acetato de etilo, para dar lugar a 2,45 g de un sólido de color rojo, p.f. > 310°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,53 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,80 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₂H₆N₂O₂: 210,2, encontrado: 210,8 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₂H₆N₂O₂ · 0,50 H₂O

Calculado: C: 65,52; H: 3,21; N: 12,71

Encontrado: C: 65,51; H: 3,19; N: 12,94.

Ejemplo 84

4-clorobenzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 2,10 g (11,0 mmol) de 4-hidroxibenzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo en 15 ml de oxiclورو de fósforo se calienta a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade hexano y el sólido se recoge por filtración, se disuelve en acetato de etilo y se lava con NaOH 1 N frío. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentra en vacío, para dar lugar a 1,55 g (65%) de un sólido de color rojo, p.f. 229-231°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,64 (t, 1H), 7,87 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,14 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₂H₅ClN₂O: 228,6, encontrado: 228,9 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₂H₅ClN₂O

Calculado: C: 63,04; H: 2,20; N: 12,25

Encontrado: C: 62,83; H: 2,26; N: 12,12.

Ejemplo 85

4-(3-bromofenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 300 mg (1,30 mmol) de 4-clorobenzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo y 0,160 ml (1,43 mmol) de 3-bromoanilina en 8 ml de 2-etoxietanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado, seguido por salmuera, después se seca con sulfato de sodio, se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentra en vacío. El sólido resultante se recoge por filtración, para dar lugar a 300 mg (42%) de un sólido de color beige, p.f. 242-245°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,21-7,57 (m, 5H), 7,70 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,93 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion negativo): m/z calculado para C₁₈H₁₀BrN₃O: 362,4, encontrado: 361,8 (M-H)⁻.

Análisis de C₁₈H₁₀BrN₃O

Calculado: C: 59,36; H: 2,77; N: 11,54

Encontrado: C: 59,01; H: 2,97; N: 11,36.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 86

4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 200 mg (0,88 mmol) de 4-clorobenzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo y 0,11 ml (0,97 mmol) de 4-cloro-2-fluoroanilina en 6 ml de 2-etoxietanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 días. Se añade una cantidad catalítica de clorhidrato de piridina y la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante toda la noche, y después se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentra en vacío, para dar lugar a 120 mg (40%) de un sólido de color beige, p.f. 259-261°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,24-7,39 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,07 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₉ClFN₃O: 337,7, encontrado: 337,8 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₈H₉ClFN₃O · 1,0 H₂O

Calculado: C: 60,77; H: 3,12; N: 11,81
Encontrado: C: 60,41; H: 2,70; N: 11,60.

Ejemplo 87

4-(3-hidroxi-4-metilfenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 200 mg (0,88 mmol) de 4-clorobenzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo y 120 mg (0,97 mmol) de 5-amino-*o*-cresol en 6 ml de 2-etoxietanol se calienta a 80°C durante 15 horas y después a la temperatura de reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado, se seca con sulfato de sodio y se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La concentración en vacío da lugar a 200 mg (72%) de un sólido de color beige, p.f. 240°C, desc.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,13 (s, 3H), 6,61 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,63-7,74 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₉H₁₃N₃O₂: 315,3, encontrado: 315,9 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₉H₁₃N₃O₂ · 0,2 H₂O

Calculado: C: 71,54; H: 4,22; N: 13,17
Encontrado: C: 71,39; H: 4,31; N: 12,99.

Ejemplo 88

4-(4-fenoxifenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 200 mg (0,88 mmol) de 4-clorobenzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo y 180 mg (0,96 mmol) de 4-fenoxianilina en 5 ml de 2-etoxietanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado, seguido por salmuera, después se seca con sulfato de sodio y se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La concentración en vacío da lugar a 115 mg (35%) de un sólido de color beige, p.f. 175-179°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,01-7,18 (m, 5H), 7,31-7,45 (m, 4H), 7,54 (dt, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₄H₁₅N₃O₂: 377,4, encontrado: 377,9 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₄H₁₅N₃O₂

Calculado: C: 76,38; H: 4,01; N: 11,13
Encontrado: C: 76,13; H: 3,96; N: 11,14.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 89

4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 0,530 ml (4,1 mmol) de 4-cloro-2-fluorofenol y 70 mg (1,25 mmol) de hidróxido de potasio se calienta hasta que se forma una solución homogénea. A esta mezcla se le añaden 170 mg (0,74 mmol) de 4-clorobenzo [4,5]-furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo y la mezcla se calienta durante 1 hora. Se añade acetato de etilo y la solución se lava con NaOH 1 N. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentra en vacío. El sólido se recoge, para dar lugar a 115 mg (46%) de un sólido de color beige, p.f. 138-140°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,41 (d, 1H), 7,57-7,85 (m, 5H), 8,25 (d, 1H), 9,10 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₈ClFN₂O₂: 338,7, encontrado: 338,8 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₈H₈ClFN₂O₂ · 0,5 H₂O

Calculado: C: 62,16; H: 2,61; N: 8,06

Encontrado: C: 62,00; H: 2,34; N: 7,71.

Ejemplo 90

4-(2,4-dicloroanilino)-8-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 160 mg (4,00 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) y 648 mg (4,00 mmol) de 2,4-dicloroanilina en 10 ml de dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade 4-cloro-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo, 578 mg (2,00 mmol), y la suspensión se calienta a 130°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, después se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añade éter dietílico al residuo, y el sólido resultante se recoge por filtración. El sólido se resuspende en éter dietílico y se filtra. El filtrado se concentra hasta obtener un pequeño volumen, y se filtra, para dar lugar a 80 mg (29%) de 4-(2,4-dicloroanilino)-8-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo en forma de sólido blancuzco, p.f. 210-213°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,58 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,36-8,45 (m, 2H), 8,87 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₈Cl₂N₄O₂S: 415,3, encontrado: 415,0, 417,0 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₈H₈Cl₂N₄O₂S · 0,2 C₂H₅OC₂H₅

Calculado: C, 52,50; H, 2,34; N, 13,03.

Encontrado: C, 52,27; H, 2,46; N, 13,00.

Ejemplo 91

4-(3-bromoanilino)-8-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 400 mg (1,38 mmol) de 4-cloro-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo en 8 ml de 2-etoxietanol que contiene 160 mg (1,38 mmol) de clorhidrato de piridina y 0,180 ml (1,65 mmol) de 3-bromoanilina se calienta en condiciones de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra en caliente y el sólido se agita con metanol e hidróxido de amonio. La mezcla se vierte en agua y el sólido se recoge, se lava con acetato de etilo, para dar lugar a 363 mg (62%) de 4-(3-bromoanilino)-8-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color marrón, p.f. > 300°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 8,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₉BrN₄O₃S: 425,3, encontrado: 425,0, 427,1 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₈H₉BrN₄O₃S

Calculado: C, 50,84; H, 2,13; N, 13,17.

Encontrado: C, 50,77; H, 2,47; N, 13,01.

Ejemplo 92

8-amino-4-(3-bromoanilino)-[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 436 mg (1,03 mmol) de 4-(3-bromoanilino)-8-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo, 291 mg (5,19 mmol) de hierro en polvo y 416 mg (7,77 mmol) de cloruro de amonio en 160 ml de metanol y 110 ml de agua se calienta en condiciones de reflujo durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se filtra en caliente y el residuo sólido se extrae con varias porciones de acetato de etilo caliente, seguido por metanol caliente. Todas las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añade éter dietílico y hexano, y el sólido se recoge por filtración, para dar lugar a 87 mg de 8-amino-4-(3-bromoanilino)-[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo. El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía rápida, eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo 1:1 hasta acetato de etilo al 100%, para dar lugar a otros 56 mg de 8-amino-4-(3-bromoanilino)-[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color amarillo brillante, p.f. 295-300°C, desc.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 5,43 (s, 2H), 6,95 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,51 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H), (8,77 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₈H₁₁BrN₄S: 395,3, encontrado: 395,2, 397,2 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₈H₁₁BrN₄S

Calculado: C, 54,69; H, 2,80; N, 14,17.

Encontrado: C, 54,37; H, 2,85; N, 13,98.

Ejemplo 93

N-[4-(3-bromoanilino)-3-ciano[1]benzotieno[3,2-b]piridin-8-il]acrilamida

A una solución, a 0°C, de 164 mg (0,417 mmol) de 8-amino-4-(3-bromoanilino)-[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo y 120 mg (0,626 mmol) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida en 2 ml de dimetilformamida y 2 ml de tetrahydrofurano se le añaden 0,045 ml (0,656 mmol) de ácido acrílico, seguido por 0,110 ml (0,633 mmol) de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, después se reparte entre cloruro de metileno y agua. La capa acuosa se extrae con más cloruro de metileno y las capas orgánicas se combinan, se secan con sulfato de magnesio, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica por cromatografía rápida, eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno/metanol 95:5 hasta cloruro de metileno/metanol 9:1, para dar lugar a 69 mg de N-[4-(3-bromoanilino)-3-ciano[1]benzotieno[3,2-b]piridin-8-il]acrilamida en forma de sólido de color canela claro, p.f. > 300°C, desc.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 5,81 (dd, J = 10 Hz, J = 2 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 17 Hz, J = 2 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 17 Hz, J = 10 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30-7,47 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₁H₁₃BrN₄OS: 449,3, encontrado: 449,1, 451,2 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₁H₁₃BrN₄OS

Calculado: C, 56,13; H, 2,92; N, 12,47.

Encontrado: C, 55,91; H, 3,08; N, 12,18.

Ejemplo 94

N-[4-(3-bromoanilino)-3-ciano[1]benzotieno[3,2-b]piridin-6-il]acrilamida

Una porción de 0,138 g (0,349 mM) de 6-amino-4-(3-bromoanilino)[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo se disuelve en 2 ml de tetrahydrofurano y 2 ml de dimetilformamida a 0°C. A esta mezcla se le añaden 0,042 g (0,583 mM) de ácido acrílico, 0,105 g (0,575 mM) de N,N-diisopropiletilamina y 0,106 g (0,554 mM) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida con agitación en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente, y el disolvente se elimina a baja presión. El residuo se somete a tratamiento con agua (3 ml) y se extrae con cloruro de metileno (10 ml), se seca con sulfato de sodio, y se evapora. La purificación del producto se lleva a cabo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol, 20:1. Se consigue una purificación adicional mediante cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con el mismo sistema de disolventes. Finalmente, el producto se lava con éter, para dar lugar a 0,068 g (43%) de N-[4-(3-bromoanilino)-3-ciano[1]benzotieno[3,2-b]piridin-6-il]acrilamida, p.f. 286-287°C.

ES 2 281 372 T3

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 5,63 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{OS}$: 449,32, encontrado: 451,3 (M+H) $^+$.

Análisis de $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{OS} \cdot \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O} \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$

Calculado: C; 55,82; H: 4,61; N: 10,42

Encontrado: C: 56,19; H: 4,86; N: 10,47.

Ejemplo 95

3-amino-6-metoxi-2-naftoato de metilo

y

Ejemplo 96

3-amino-7-metoxi-2-naftoato de metilo

A 100 ml de metanol a temperatura ambiente se le añaden 2,20 g (55 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral. La solución se agita durante 5 minutos, y se añade a una suspensión de 5,0 g (21,9 mmol) 6-metoxinafto[2,3-c]furan-1,3-diona (Frank K. Brown, Peter J. Brown, D. MarkBickett, C. Lynn Chambers, H. Geoff Davies, David N. Deaton, David Drewry, Michael Foley, Andrew B. McElroy, Michael Gregson, Gerald M. McGeehan, Peter L. Myers, David Norton, James M. Salovich, Frank J. Schoenen, y Peter Ward, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 674-688) en 100 ml de metanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se concentra. El residuo se reparte entre acetato de etilo y solución saturada de carbonato de sodio. Tras la separación de las capas, la capa acuosa se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1. El producto se extrae con acetato de etilo, se seca con sulfato de magnesio, y se concentra. Una solución de dicho residuo, 10 g de difenilfosforil-azida, y 10 ml de trietilamina en 100 ml de tolueno se somete a reflujo durante 15 minutos y se añade gota a gota a una mezcla de 800 ml de acetona y 100 ml de agua a 80°C. Tras continuar el calentamiento a 80°C durante 1 hora, la mezcla se concentra en vacío. El residuo se reparte entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio. Tras la separación de las capas, la capa orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano/éter dietílico 95:5 hasta hexano/éter dietílico 70:30, para dar lugar a 365 mg de (7,2%) de 3-amino-6-metoxi-2-naftoato de metilo en forma de sólido amarillo, p.f. 152-154°C, y 466 mg de (9,2%) de 3-amino-7-metoxi-2-naftoato de metilo en forma de sólido amarillo, p.f. 115-117°C.

3-amino-6-metoxi-2-naftoato de metilo: ^1H RMN (CDCl_3): δ 3,89 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 5,59 (s amplio, 2H); 6,79 (d, J = 1,3, 1H); 6,84 (m, 2H); 7,59 (d, J = 6,6, 1H); 8,40 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$: 231,25, encontrado: 232,2 (M+H) $^+$.

Análisis de $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$

Calculado: C 67,52; H 5,67; N 6,06.

Encontrado: C 67,23; H 5,61; N 5,89.

3-amino-7-metoxi-2-naftoato de metilo: ^1H RMN (CDCl_3): δ 3,87 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 5,42 (s amplio, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,11 (dd, J = 6,7 Hz, J = 1,8 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 8,40 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$: 231,25, encontrado: 232,2 (M+H) $^+$.

Análisis de $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$

Calculado: C 65,98; H 5,79; N 5,92.

Encontrado: C 65,79; H 5,36; N 5,78.

Ejemplo 97

3-[(E)-(dimetilamino)metilideno]amino-7-metoxi-2-naftoato de metilo

Una suspensión de 1,2 g (5,2 mmol) de 3-amino-7-metoxi-2-naftoato de metilo en 30 ml de dimetilacetato de dimetilformamida se somete a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente. El residuo precipitado se recoge por filtración y se lava con éter. Tras secar en vacío, se obtienen 1,28 g (85,9%) de 3-[(E)-(dimetilamino)metilideno]amino-7-metoxi-2-naftoato de metilo en forma de sólido de color amarillo claro, p.f. 160-162°C.

ES 2 281 372 T3

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,93 (s amplio, 3H); 3,00 (s amplio, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 7,15 (dd, J = 8,91 Hz, J = 2,55 Hz, 1H); 7,24 (s, 1H); 7,31 (d, J = 2,52 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,94 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₆H₁₈N₂O₃: 286,33, encontrado: 287,3 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₆H₁₈N₂O₃

Calculado: C 67,12; H 6,34; N 9,78

Encontrado: C 67,10; H 6,35; N 9,70.

Ejemplo 98

3-[[*(E)*-(dimetilaminometilideno)amino]-6-metoxi-2-naftoato de metilo

Seguendo el procedimiento del ejemplo 97, la mezcla de reacción de 1,05 g (4,54 mmol) de 3-amino-6-metoxi-2-naftoato de metilo en 20 ml de dimetilacetato de dimetilformamida se somete a reflujo durante 2,5 horas, para dar lugar a 840,5 mg (64,6%) de 3-[[*(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-6-metoxi-2-naftoato de metilo en forma de sólido de color beige, p.f. 122-124°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,95 (s amplio, 3H); 3,09 (s amplio, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 7,00 (dd, J = 8,94 Hz, J = 2,52 Hz, 1H); 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,79 (d, J = 8,94 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₆H₁₈N₂O₃: 286,3 encontrado: 287,3 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₆H₁₈N₂O₃ · 0,1 H₂O

Calculado: C 66,69; H 6,37; N 9,72

Encontrado: C 66,68; H 6,45; N 9,42.

Ejemplo 99

7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[g]quinolina-3-carbonitrilo

A una solución de 4,75 ml (11,88 mmol) de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano) en 4,0 ml de tetrahidrofurano a -78°C se le añade, gota a gota, una solución de 0,68 ml (13,1 mmol) de acetonitrilo en 6,8 ml de tetrahidrofurano. Tras completar la adición, la suspensión se agita durante 10 minutos. A esta mezcla se le añaden 1,36 g (4,75 mmol) de 3-[[*(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-7-metoxi-2-naftoato de metilo en 32 ml de tetrahidrofurano, gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agita a -78°C durante 1 hora, a -5°C durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta -78°C y se le añaden 1,72 g (28,6 mmol) de ácido acético gota a gota. Tras la adición del ácido acético, la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente. El precipitado se recoge por filtración y se lava secuencialmente con agua, acetonitrilo y metanol. Tras secar en vacío, se obtienen 796,9 mg (67%) de 7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color amarillo intenso, p.f. > 260°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,91 (s, 3H); 7,35 (dd, J = 9,0 Hz, J = 2,7 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,23 (m, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₅H₁₀N₂O₂: 250,3, encontrado: 251,1 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₅H₁₀N₂O₂ · 0,3 H₂O · 0,3 CH₃CN

Calculado: C 69,92; H 4,33; N 12,02

Encontrado: C 70,25; H 4,06; N 11,89.

Ejemplo 100

8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[g]quinolina-3-carbonitrilo

A una solución de 2,81 ml (7,03 mmol) de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano) en 2,0 ml de tetrahidrofurano a -78°C se le añade, gota a gota, una solución de 0,448 ml (8,44 mmol) de acetonitrilo en 4,4 ml de tetrahidrofurano. Tras completar la adición, la suspensión se agita durante 10 minutos. A esta mezcla se le añaden 804,5 mg (2,81 mmol) de 3-[[*(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-6-metoxi-2-naftoato de metilo en 18 ml de tetrahidrofurano gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agita a -78°C durante 1 hora, y a -5°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta -78°C y se le añaden 4,0 ml (69,9 mmol) de ácido acético, gota a gota. La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. El precipitado se recoge por filtración y se lava secuencialmente con agua, acetonitrilo y metanol. Tras secar en vacío, se obtienen 468,6 mg (67%) de 8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. > 265°C.

ES 2 281 372 T3

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,93 (s, 3H); 7,22 (dd, J = 9,12 Hz, J = 2,46 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 2,34 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 8,13 (d, J = 9,18 Hz, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₅H₁₀N₂O₂ 250,2567, encontrado: 249,1 (M-H)⁻.

Análisis de C₁₅H₁₀N₂O₂ · 0,2 H₂O

Calculado: C 70,97; H 4,14; N 11,03

Encontrado: C 70,74; H 3,96; N 11,14.

Ejemplo 101

4-cloro-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de reacción de 767,7 mg (3,1 mmol) de 7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en 12 ml de oxícloruro de fósforo y 5 gotas de N,N-dimetilformamida (DMF) se somete a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar, la mezcla se concentra hasta sequedad en vacío, para dar lugar a un residuo oscuro. El residuo se reparte entre cloruro de metileno y solución acuosa saturada, enfriada con hielo, de carbonato de sodio. La capa orgánica se lava con salmuera enfriada con hielo y se seca con sulfato de sodio. El producto crudo se hace pasar a través de una columna corta de gel de sílice, y se eluye después con más cloruro de metileno, seguido por cloruro de metileno/acetato de etilo 95:5. La eliminación del disolvente en vacío da lugar a 532,0 mg (64,7%) de 4-cloro-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color amarillo brillante, p.f. 242-243°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,98 (s, 3H); 7,45 (dd, J = 9,21 Hz, J = 2,4 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 2,04 Hz, 1H); 8,24 (d, J = 9,27 Hz, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); 9,10 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₅H₁₀N₂O₂: 268,7, encontrado: 269,1 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₅H₁₀N₂O₂ · 0,1 H₂O

Calculado: C 66,60; H 3,43; N 10,35

Encontrado: C 66,52; H 3,15; N 10,32.

Ejemplo 102

4-cloro-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 101, 446,7 mg (1,8 mmol) de 8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo se someten a reflujo en 102 ml de oxícloruro de fósforo y 4 gotas de N,N-dimetilformamida (DMF) durante 1,5 horas, para dar lugar a 389,0 mg (81,6%) de 4-cloro-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color amarillo brillante, p.f. 258-260°C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 3,99 (s, 3H); 7,41 (dd, J = 9,24 Hz, J = 2,43 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 2,22 Hz, 1H); 8,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 9,13 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₅H₁₀N₂O₂: 268,7, encontrado: 269,1 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₅H₁₀N₂O₂ · 0,1 H₂O

Calculado: C 66,60; H 3,43; N 10,35

Encontrado: C 66,56; H 3,22; N 10,33.

Ejemplo 103

4-(2,4-dicloroanilino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, una mezcla de reacción de 657,8 mg (4,06 mmol) de 2,4-dicloroanilina y 162,4 mg (4,06 mmol) de hidruro de sodio en 18 ml de DMF anhídrido se agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla se le añaden 494,0 mg (1,84 mmol) de 4-cloro-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo. La mezcla resultante se calienta a 55°C durante 1 hora. Tras el tratamiento se obtienen 624,6 mg (86,2%) de 4-(2,4-dicloroanilino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 215-217°C.

¹H RMN (DMSO-d₆/TFA): δ 3,99 (s, 3H); 7,49 (d, J = 2,28 Hz, 1H); 7,62 (dd, J = 9,18 Hz, J = 2,43 Hz, 1H); 7,68 (dd, J = 8: 55 Hz, J = 2,28 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 8,55 Hz, 1H); 7,94 (d, J = 2,25 Hz, 1H); 8,18 (d, J = 9,27 Hz, 1H); 8,59 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 9,40 (s, 1H).

ES 2 281 372 T3

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{21}H_{13}Cl_2N_3O$: 394,3, encontrado: 394,1, 396,1 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{21}H_{13}Cl_2N_3O$

Calculado: C 63,98; H 3,32; N 10,66
Encontrado: C 66,89; H 3,35; N 10,44.

Ejemplo 104

4-(2,4-dicloroanilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, una mezcla de reacción de 487,7 mg (3,01 mmol) de 2,4-dicloroanilina y 120,6 mg (3,01 mmol) de hidruro de sodio en 15 ml de DMF anhidra se agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla se le añaden 367,0 mg (1,37 mmol) de 4-cloro-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo. La mezcla resultante se calienta a 55°C durante 0,5 horas. Tras el tratamiento se obtienen 443,3 mg (82,1%) de 4-(2,4-dicloroanilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. > 260°C.

¹H RMN (DMSO-d₆/TFA): δ 4,02 (s, 3H); 7,47 (dd, J = 9,15 Hz, J = 2,28 Hz, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,81 (d, J = 8,55 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 2,28 Hz, 1H); 8,17 (d, J = 9,24 Hz, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,49 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{21}H_{13}Cl_2N_3O$: 394,3, encontrado: 394,1, 396,1 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{21}H_{13}Cl_2N_3O \cdot 0,2 H_2O$

Calculado: C 63,40; H 3,39 N 10,56
Encontrado: C 63,40; H 3,43; N 10,35.

Ejemplo 105

4-(2,4-dicloroanilino)-7-hidroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de reacción de 566,5 mg (1,44 mmol) de 4-(2,4-dicloroanilino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 10 g de clorhidrato de piridina se agita a 215°C durante 50 min en atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar, la mezcla se neutraliza con 40 ml de una solución de hidróxido de amonio al 3% y se agita durante 0,5 horas. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con agua y éter. Tras secar en vacío, se obtienen 527,9 mg (96,5%) de 4-(2,4-dicloroanilino)-7-hidroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color salmón, p.f. > 300°C.

¹H RMN (DMSO-d₆/TFA): δ 7,47 (s, 1H); 7,53 (dd, J = 9,06 Hz, J = 2,28 Hz, 1H); 7,67 (dd, J = 8,55 Hz, J = 2,25 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 8,52 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 2,22 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 9,15 Hz, 1H); 8,55 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 9,30 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{20}H_{11}Cl_2N_3O$: 380,2, encontrado: 380,2, 382,1 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{20}H_{11}Cl_2N_3O \cdot 1,3 H_2O$

Calculado: C 59,51; H 3,40 N 10,41
Encontrado: C 59,63; H 3,30; N 10,50.

Ejemplo 106

4-(2,4-dicloroanilino)-8-hidroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 105, la mezcla de reacción de 373,9 mg (0,954 mmol) de 4-(2,4-dicloroanilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 10 g de clorhidrato de piridina se agita a 215°C durante 1 hora en atmósfera de N₂. Tras enfriar, la mezcla se neutraliza con 40 ml de una solución de hidróxido de amonio al 3% y se agita durante 0,5 horas. El sólido precipitado se separa por filtración y se lava con agua y éter. Tras secar en vacío, se obtienen 333,4 mg (92,6%) de 4-(2,4-dicloroanilino)-8-hidroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 267-269°C.

¹H RMN (DMSO-d₆/TFA): δ 7,44 (s, 1H); 7,47 (d, J = 2,22 Hz, 1H); 7,67 (dd, J = 8,49 Hz, J = 2,28 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 8,52 Hz, 1H); 7,94 (d, J = 2,25 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 9,78 Hz, 1H); 8,30 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 9,44 (s, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{20}H_{11}Cl_2N_3O$: 380,2, encontrado: 380,2, 382,1 (M+H)⁺.

ES 2 281 372 T3

Análisis de $C_{20}H_{11}Cl_2N_3O \cdot 1 H_2O$

Calculado: C 60,31; H 3,29; N 10,55

Encontrado: C 60,22; H 3,23; N 10,32.

Ejemplo 107

4-(2,4-dicloroanilino)-7-[2-(dimetilamino)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

A una suspensión de 189,1 mg (0,50 mmol) de 4-(2,4-dicloroanilino)-7-hidroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 207,2 mg (0,79 mmol) de trietilfosfina y 66,9 mg (0,75 mmol) de 2-(dimetilamino)-etanol en 3,0 ml de cloruro de metileno anhidro a 0°C se le añade, gota a gota, azodicarboxilato de dietilo. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 días. El disolvente se concentra en vacío y el residuo se purifica en cromatografía preparativa en capa fina (disolvente de desarrollo: cloruro de metileno/metanol, 9:1), para dar lugar a 46,3 mg (20,5%) de 4-(2,4-dicloroanilino)-7-[2-(dimetilamino)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 115-117°C.

^1H RMN ($DMSO-d_6$): δ 2,50 (s, 6H); 2,72 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 6,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,51 (d, J = 2,01 Hz, 1H); 7,60 (s, 1H); 8,02 (d, J = 9,18 Hz, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,98 (d, J = 15,72 Hz, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{24}H_{20}Cl_2N_4O$: 451,4, encontrado: 451,2, 453 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{24}H_{20}Cl_2N_3O \cdot 1,3 H_2O$

Calculado: C 60,71; H 4,80; N 11,80

Encontrado: C 60,62; H 4,92; N 12,20.

Ejemplo 108

1-(2-cloroetoxi)-2-metoxibenceno

Una mezcla de 52,88 g (0,426 mol) de guayacol, 100 g (0,426 mol) de tosilato de cloroetilo, 88,3 g (0,639 mol) de carbonato de potasio en polvo y 600 ml de 2-butanona se agita mecánicamente y se somete a reflujo durante 2 días. La reacción se filtra y el sólido se lava con 2-butanona. El filtrado se evapora y el residuo se recoge en éter y se lava con NaOH 1 N para eliminar el guayacol no reaccionado. La capa de éter se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora, para dar lugar a un aceite que cristaliza lentamente. El sólido se aísla con ciclohexano frío, para dar lugar a 41,47 g (52%) de 1-(2-cloroetoxi)-2-metoxibenceno en forma de sólido blanco, p.f. 42-3°C.

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,85-7,02 (m, 4H); 4,28 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,84 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_9H_{11}ClO_2$: 186,64, encontrado: 187,4 (M+H)⁺.

Análisis de $C_9H_{11}ClO_2$

Calculado: C 57,92; H 5,94

Encontrado: C 57,80; H 5,94.

Ejemplo 109

1-(2-cloroetoxi)-4,5-bis(clorometil)-2-metoxibenceno

A una solución de 55,99 g (300 mmol) de 1-(2-cloroetoxi)-2-metoxibenceno en 250 ml de 1,4-dioxano se le añaden 40 ml de ácido clorhídrico concentrado mientras se agita a 0°C. Mientras se burbujea HCl gaseoso, se añaden 30 ml de formalina al 35%. Después de 45 minutos, se añade un volumen igual de formalina. Se continúa la adición de HCl gaseoso durante 6 horas, se retira el baño refrigeración después de 2 horas y se deja calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción verde se enfría después en un baño de hielo, y el sólido resultante se filtra y se lava con dioxano/agua (2,5:1) en frío. El sólido se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/diclorometano 2:1, para dar lugar a 36,35 g (42%) de 1-(2-cloroetoxi)-4,5-bis(clorometil)-2-metoxibenceno en forma de sólido blanco, p.f. 117-8°C.

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,92 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 4,29 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{11}H_{13}Cl_3O_2$: 282,00, encontrado: 282,0 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{11}H_{13}Cl_3O_2$

Calculado: C 46,59; H 4,62

Encontrado: C 46,59; H 4,70.

Ejemplo 110

Acetato de 2-[(acetiloxi)metil]-4-(2-cloroetoxi)-5-metoxibencilo

A una solución de 5,67 g (0,020 mol) de 1-(2-cloroetoxi)-4,5-bis(clorometil)-2-metoxibenceno en 75 ml de ácido acético se le añade una solución de 3,5 g de acetato de sodio anhidro en 100 ml ácido acético. Esta mezcla se somete a reflujo con agitación durante 2 horas. Los sólidos se separan por filtración y se lavan con ácido acético. El filtrado se evapora hasta aproximadamente 30 ml, después se vierte en agua y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con carbonato de sodio acuoso, agua y salmuera. Tras secar con sulfato de sodio, la solución se filtra y se evapora, para dar lugar a 5,69 g (86%) de acetato de 2-[(acetiloxi)metil]-4-(2-cloroetoxi)-5-metoxibencilo en forma de sólido blanco, p.f. 79-80°C.

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,96 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 5,14 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,29 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,08 (s, 3H).

EM (EI): m/z calculado para $C_{15}H_{19}ClO_6$: 330,09, encontrado: 329,72 (M^+).Análisis de $C_{15}H_{19}ClO_6$

Calculado: C 54,47; H 5,79

Encontrado: C 54,61; H 5,59.

Ejemplo 111

[4-(2-cloroetoxi)-2-(hidroximetil)-5-metoxifenil]metanol

Una solución de 14,0 g de acetato de 2-[(acetiloxi)metil]-4-(2-cloroetoxi)-5-metoxibencilo en 600 ml de metanol se agita y se enfría en un baño de hielo mientras se burbujea amonio gaseoso hasta que la solución queda saturada. Se cierra el matraz y se guarda en un refrigerador durante 15 horas. La mezcla de reacción se evapora, para dar lugar a un sólido blanco, que se seca y se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 2:1, para dar lugar a 9,87 g de [4-(2-cloroetoxi)-2-(hidroximetil)-5-metoxifenil]metanol en forma de sólido blanco, p.f. 93-4°C.

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,94 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 4,68 (s amplio, 4H); 4,29 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 2,77 (s amplio, 1H); 2,71 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{11}H_{15}ClO_4$: 246,1, encontrado: 264,10 ($M+NH_4$)⁺.Análisis de $C_{11}H_{15}ClO_4$

Calculado: C 53,56; H 6,13

Encontrado: C 53,86; H 6,11.

Ejemplo 112

4-(2-cloroetoxi)-5-metoxifitaldehído

A un matraz de 3 bocas y fondo redondo, de 500 ml, equipado con un agitador mecánico, termómetro, y embudo de adición, se le añaden 100 ml de cloruro de metileno seco y 8 ml de cloruro de oxalilo en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona, después se añaden, gota a gota, 13,6 ml de DMSO en 25 ml de cloruro de metileno. Tras completar la adición se continúa la agitación durante 5 minutos. Después se añaden 9,87 g de [4-(2-cloroetoxi)-2-(hidroximetil)-5-metoxifenil]metanol en 10 ml de cloruro de metileno seco (añadiendo suficiente DMSO para disolver el sólido), gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante otros 30 minutos, después se añaden 100 ml de trietilamina lentamente a -78°C. La solución se agita durante 10 minutos, se deja calentar hasta la temperatura ambiente y después se añaden 200 ml de agua enfriada con hielo. La capa acuosa se extrae con cloruro de metileno (2 x 100 ml). La capa orgánica se seca con $MgSO_4$, se filtra y se evapora, para dar lugar al producto crudo en forma de sólido. Se forma una solución espesa de este sólido con metanol frío, y se filtra, se lava con metanol frío, después se seca, para dar lugar a 6,37 g de 4-(2-cloroetoxi)-5-metoxifitaldehído en forma de sólido de color amarillento, p.f. 113-4°C.

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,49 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 4,43 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

ES 2 281 372 T3

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{11}H_{11}ClO_4$: 242,03, encontrado: 242,0 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{11}H_{11}ClO_4$

Calculado: C 54,45; H 4,57
Encontrado: C 54,32; H 4,21.

Ejemplo 113

3-nitropropionato de etilo

Una mezcla de 25 g (0,21 mol) de ácido 3-nitropropiónico, 300 ml de etanol absoluto y 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado se somete a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se evapora, y el residuo se reparte entre agua y éter. La capa de éter se lava con agua, solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, después se seca con sulfato de sodio. El éter se elimina en vacío y el producto se destila en forma de líquido transparente, para dar lugar a 21,54 g (69%) de 3-nitropropionato de etilo en forma de aceite transparente, p.f. 160-165°C a 120 mmHg.

¹H RMN (CDCl₃): δ 4,66 (t, J = 6,1 Hz, 2H); 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H); 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 114

7-(2-cloroetoxi)-6-metoxi-3-nitro-2-naftoato de etilo

y

Ejemplo 115

6-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-3-nitro-2-naftoato de etilo

A una solución de 2,43 g de 3-nitropropionato de etilo en 15 ml de etanol absoluto enfriado utilizando un baño de hielo, se le añaden 20 ml de etóxido de sodio 1 N en etanol, gota a gota durante 10 minutos, manteniendo la temperatura a 0-5°C. Se añade una solución espesa de 4-(2-cloroetoxi)-5-metoxifitaldehído en 5 ml de etanol. Se retira el baño de hielo y la reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. La reacción se transfiere a un vaso de precipitado con 300 ml de agua y se neutraliza con ácido acético hasta pH 4. El sólido se recoge y se lava primero con agua, después con 40 ml de etanol frío. El sólido se seca, para dar lugar a 2,48 g (70%) de 7-(2-cloroetoxi)-6-metoxi-3-nitro-2-naftoato de etilo y 6-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-3-nitro-2-naftoato de etilo (mezcla 1:1) en forma de sólido amarillo, p.f. 119-29°C, desc.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,27 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,24 y 7,23 y 7,22 (3s, 2H); 4,37-4,45 (m, 4H); 4,03 (s, 3H); 3,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{16}H_{16}ClNO_6$: 353,1, encontrado: 354,2 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{16}H_{16}ClNO_6$

Calculado: C 54,32; H 4,56; N 3,96
Encontrado: C 53,96; H 4,43; N 3,71.

Ejemplo 116

3-amino-7-(2-cloroetoxi)-6-metoxi-2-naftoato de etilo

y

Ejemplo 117

3-amino-6-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-2-naftoato de etilo

Una porción de 1,60 g de 7-(2-cloroetoxi)-6-metoxi-3-nitro-2-naftoato de etilo y 6-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-3-nitro-2-naftoato de etilo (mezcla 1:1) se calienta en 100 ml de etanol absoluto hasta que se disuelve. Se deja enfriar la solución hasta la temperatura ambiente y se le añaden 0,2 g de paladio al 10% en carbono. La hidrogenación se lleva a cabo en un aparato de Parr a 50 psi durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y la pasta filtrada se aclara con etanol. El filtrado y los lavados se combinan y se evaporan, para dar lugar a 3-amino-7-(2-cloroetoxi)-6-metoxi-2-naftoato de etilo y 3-amino-6-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-2-naftoato de etilo (mezcla 1:1) en forma de sólido de color amarillo verdoso, 1,28 g (87%), p.f. 104-8°C.

ES 2 281 372 T3

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,34 y 8,32 (2s, 1H); 7,06 y 7,03 (2s, 1H); 6,85 y 6,84 (2s, 1H); 6,82 (s, 1H); 5,52 (s amplio, 2H); 4,30-4,43 (m, 4H); 3,97 y 3,93 (2s, 3H); 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₆H₁₈CINO₄: 323,1, encontrado: 324,3 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₆H₁₈CINO₄

Calculado: C 59,35; H 5,60; N 4,33

Encontrado: C 59,54; H 5,74; N 4,08.

Ejemplo 118

8-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

y

Ejemplo 119

7-(2-cloroetoxi)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una porción de 648 mg de 3-amino-7-(2-cloroetoxi)-6-metoxi-2-naftoato de etilo y 3-amino-6-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-2-naftoato de etilo (mezcla 1:1) y 5 ml de dimetilacetil de dimetilformamida se calienta hasta reflujo utilizando un baño de aceite. La reacción se mantiene en condiciones de reflujo durante toda la noche. El disolvente se elimina en vacío, para dar lugar a 6-(2-cloroetoxi)-3-[[*(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-7-metoxi-2-naftoato de etilo y 7-(2-cloroetoxi)-3-[[*(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-6-metoxi-2-naftoato de etilo, crudos, (mezcla 1:1) en forma de mezcla de color rojo oscuro. A 2,5 ml de tetrahidrofurano seco a -78°C se le añaden 1,8 ml de *n*-butil-litio 2,5 M (4,4 mmol). Después se añaden 0,24 ml de acetonitrilo seco en 4,5 ml de tetrahidrofurano seco, gota a gota, durante 10 minutos. Esta mezcla se agita durante otros 15 minutos a -78°C, y después se disuelve el 6-(2-cloroetoxi)-3-[[*(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-7-metoxi-2-naftoato de etilo y el 7-(2-cloroetoxi)-3-[[*(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-6-metoxi-2-naftoato de etilo (mezcla 1:1) en 3 ml de tetrahidrofurano y se añaden gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 78°C, después se desactiva con 0,57 ml de ácido acético glacial, se calienta hasta la temperatura ambiente. A la mezcla amarilla se le añaden 10 ml de agua. Los sólidos se filtran, se lavan con agua y se secan, para dar lugar a 0,502 g de 8-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 7-(2-cloroetoxi)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1) en forma de sólido de color amarillo verdoso (76%), p.f. 260-73°C, desc.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,68 (s, 1H); 8,62 y 8,61 (2s, 1H); 7,95 y 7,94 (2s, 1H); 7,62 y 7,61 (2s, 1H); 7,49 y 7,47 (2s, 1H); 4,37-4,47 (m, 2H); 4,00-4,11 (m, 2H); 3,96 y 3,93 (2s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₇H₁₃CIN₂O₃: 328,1, encontrado: 329,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

4-cloro-7-metoxi-8-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

y

Ejemplo 121

4-cloro-8-metoxi-7-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

A una suspensión espesa de 1,11 g de 8-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 7-(2-cloroetoxi)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1) y 5 ml de oxícloruro de fósforo se le añaden 0,15 ml de dimetilformamida anhidra, y la mezcla se agita y se calienta hasta reflujo durante 20 minutos utilizando un baño de aceite, y después se concentra en vacío. El residuo oscuro se desactiva con 30 ml de agua fría. El sólido formado se recoge, se lava con agua y se seca, para dar lugar a 1,02 g (87%) de 4-cloro-7-metoxi-8-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-cloro-8-metoxi-7-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1) en forma de sólido de color amarillo verdoso, p.f. 195-209°C, desc.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,88 (s, 1H); 8,66 y 8,65 (2s, 1H); 8,52 y 8,51 (2s, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,30 y 7,29 (2s, 1H); 4,46-4,52 (m, 2H); 4,09 y 4,08 (2s, 3H); 3,96-4,00 (m, 2H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₇H₁₂C₁₂N₂O₂: 346,0, encontrado: 347,3 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₇H₁₂C₁₂N₂O₂

Calculado: C 58,81; H 3,48; N 8,07

Encontrado: C 58,51; H 3,19; N 7,95.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 122

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-metoxi-8-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

5 y

Ejemplo 123

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

10 Una mezcla de 248 mg (0,714 mmol) de 4-cloro-7-metoxi-8-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-cloro-8-metoxi-7-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1), 10 mg de clorhidrato de piridina, 150 mg (0,874 mmol) de 4-cloro-5-metoxi-2-metilanilina y 5 ml de 2-etoxietanol se agita y se calienta hasta 135°C. Después de 1 hora, la reacción se enfría hasta la temperatura ambiente, se desactiva con 0,2 ml de trietilamina y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en solución 1:1 de hexano/acetato de etilo con un poco de diclorometano, y se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo 1:1, después con acetato de etilo, para dar lugar a 0,282 g de 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-metoxi-8-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1) en forma de sólido de color amarillo pálido (81%), p.f. 132-68°C, desc.

20 ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,66 y 8,65 (2s, 1H); 8,41 y 8,40 (2s, 1H); 8,19 y 8,17 (2s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,25 y 7,24 (2s, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,02 (s amplio, 1H); 6,76 (s, 1H); 4,48 y 4,41 (2t, J = 6,1 Hz, 2H); 4,07 y 4,01 (2s, 3H); 3,95 y 3,98 (2t, J = 6,1 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).

25 EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₅H₂₁Cl₂N₃O₃: 481,1, encontrado: 482,0 (M+H)⁺.

25 Análisis de C₂₅H₂₁Cl₂N₃O₃ · H₂O

Calculado: C 60,16; H 4,64; N 8,42

30 Encontrado: C 60,33; H 4,46; N 8,03.

Ejemplo 124

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

35 y

Ejemplo 125

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

40 Una mezcla de 318 mg (0,66 mmol) de 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-metoxi-8-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1), 100 mg de acetato de sodio y 5 ml de morfolina se agita y se calienta hasta 130°C utilizando un baño de aceite. Después de 30 minutos, la reacción se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol 95:5, para dar lugar a 82 mg (23%) de 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de cera de color amarillo y 153 mg de 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 191-194°C, desc.

50 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo: ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,57 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,76 (s amplio, 1H);

7,25 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 4,32 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,75 (s, 3H), 3,74-3,77 (m, 4H); 2,95 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 2,60-2,67 (s amplio, 4H); 2,19 (s, 3H).

55 EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₉H₂₉ClN₄O₄: 532,19, encontrado: 533,1 (M+H)⁺.

60 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo: ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,65 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,35 (s amplio, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,75 (s, 1H); 4,28 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 4,05 (s, 3H); 3,75 (s, 3H), 3,73-3,78 (m, 4H); 2,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 2,62-2,67 (s amplio, 4H); 2,27 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₉H₂₉ClN₄O₄: 532,2, encontrado: 533,1 (M+H)⁺.

65 Análisis de C₂₉H₂₉ClN₄O₄ · H₂O

Calculado: C 63,21; H 5,67; N 10,17

Encontrado: C 62,90; H 5,74; N 9,99.

Ejemplo 126

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

5 y

Ejemplo 127

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

10

Una mezcla de 1,10 g (3,17 mmol) de 4-cloro-7-metoxi-8-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-cloro-8-metoxi-7-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1), 50 mg de clorhidrato de piridina, 742 mg (3,86 mmol) de 2,4-dicloro-5-metoxianilina y 25 ml de 2-etoxietanol se agita y se calienta hasta 135°C. Después de 15 en vacío. El residuo se disuelve en cloruro de metileno/metanol 95:5, y se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo 1:1. El producto se precipita en acetato de etilo, para dar lugar a 0,760 g (48%) de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1) en forma de sólido de color amarillo pálido, p.f. 239-55°C, desc.

20

¹H RMN (CDCl₃+DMSO-d₆): δ 8,94 (s amplio, 1H); 8,77 (s amplio, 1H); 8,59 (s amplio, 1H); 8,36 (s amplio, 1H); 7,54 (s amplio, 1H); 7,28 (s amplio, 1H); 7,26 (s amplio, 1H); 6,96 (s amplio, 1H); 4,40-4,49 (m, 2H); 3,94-4,07 (m, 5H); 3,86 (s, 3H).

25

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₄H₁₈Cl₃N₃O₃: 501,0, encontrado: 502,2 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₄H₁₈Cl₃N₃O₃ · 0,3 H₂O

30

Calculado: C 56,92; H 3,70; N 8,30

Encontrado: C 56,67; H 3,48; N 8,16.

Ejemplo 128

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

y

Ejemplo 129

40

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

45

Una mezcla de 0,436 g (0,87 mmol) de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1), 2,0 ml (23,0 mmol) de morfina y 0,05 g de yoduro de sodio en 2,0 ml de éter dimetílico de etilenglicol se calienta a 90°C durante 3,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría, el disolvente se elimina en vacío y el residuo resultante se agita con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido crudo se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca en vacío. La purificación se lleva a cabo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 97:3 a 90:10 de acetato de etilo/metanol, para dar lugar a 0,241 g de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 210-212°C, y 0,203 g de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 207-214°C.

50

55

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo: ¹H RMN (DMSO-d₆ + TFA): δ 9,35 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,53 (s, 1H); 4,65 (m, 2H); 4,06 (s, 3H); 4,04-3,97 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,84-3,63 (m, 6 H); 3,34 (t, J = 10,56 Hz, 2H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para C₂₈H₂₆Cl₂N₄O₄: 553, encontrado (M+H)⁺ 553.

60

Análisis de C₂₈H₂₆Cl₂N₄O₄ · 0,15 CH₃CO₂C₂H₅

Calculado: C 60,67; H 4,84; N 9,89

Encontrado: C 60,31; H 4,97; N 9,55.

65

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo: ¹H RMN (DMSO-d₆ + TFA): δ 9,35 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 4,66 (m, 2H); 4,07 (s, 3H); 4,04-3,97 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,83-3,63 (m, 6H); 3,34 (m, 2H).

ES 2 281 372 T3

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_4$: 553, encontrado (M+H)⁺ 553.

Análisis de $C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_4 \cdot 2,0 H_2O$

Calculado: C: 57,05; H: 5,13; N: 9,50
Encontrado: C: 56,88; H: 4,96; N: 9,10.

Ejemplo 130

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo
y

Ejemplo 131

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 0,4 g (0,8 mmol) de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1), 1,25 ml (11,27 mmol) de 1-metil-piperazina y 0,05 g de yoduro de sodio en 2,0 ml de éter dimetílico de etilenglicol se calienta a 90°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría, el disolvente se elimina en vacío, y el residuo resultante se agita con solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido crudo se recoge por filtración, se lava con agua y se seca en vacío. La purificación se realiza por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 92:8 hasta 85:15 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 0,149 g de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 141-150°C, y 0,203 g de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 132-135°C.

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo: ¹H RMN (DMSO-d₆ + TFA): δ 9,34 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 4,63 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 3,81-3,31 (m, 10H); 2,94 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_3$: 566, encontrado (M+H)⁺ 566.

Análisis de $C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_3 \cdot 0,9 CH_2Cl_2$

Calculado: C: 55,85; H: 4,83; N: 10,89
Encontrado: C: 55,98; H: 5,14; N: 11,17.

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo: ¹H RMN (DMSO-d₆ + TFA): δ 9,35 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 4,64 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 3,81-3,4 (m, 10H); 2,94 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_3$: 566, encontrado (M+H)⁺ 566.

Análisis de $C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_3 \cdot 0,5 CH_2Cl_2$

Calculado: C: 58,18; H: 4,97; N: 11,50
Encontrado: C: 58,22; H: 5,27; N: 11,69.

Ejemplo 132

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo
y

Ejemplo 133

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 205 mg (0,425 mmol) de 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-7-metoxi-8-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1), 0,15 ml (1,35 mmol) de 1-metil-piperazina y 0,05 g de yoduro de sodio en 5 ml de éter dimetílico de etilenglicol se calienta a 90°C durante 4 días en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría, el disolvente se elimina en vacío, y el residuo resultante se agita con solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido crudo se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca en vacío. La purificación se lleva a cabo por cromatografía en gel de sílice,

ES 2 281 372 T3

eluyendo con un gradiente de 92:8 hasta 85:15 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 0,10 g de 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]-quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 121-135°C, y 0,068 g de 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo-[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 122-137°C.

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]-quinolina-3-carbonitrilo: ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,86 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,16 (s, 1H); 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 2,81 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 2,54 (m, 4H); 2,37 (s amplio, 4H); 2,18 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3$: 546, encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$ 546.

Análisis de $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3 \cdot 1,6 \text{CH}_2\text{Cl}_2$

Calculado: C: 62,67; H: 6,17; N: 12,18

Encontrado: C: 62,41; H: 5,96; N: 11,89

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-metoxi-8-12-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo: ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,86 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,16 (s, 1H); 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 2,81 (t, J = 5,8 Hz, 2H); 2,55 (m, 4H); 2,36 (s amplio, 4H); 2,17 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

EM (ES, modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3$: 546, encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$ 546.

Análisis de $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3 \cdot 1,0 \text{CH}_2\text{Cl}_2$

Calculado: C: 59,00; H: 5,43; N: 11,10

Encontrado: C: 59,02; H: 5,36; N: 11,26.

Ejemplo 134

5-(benciloxi)-1-bromo-2-(bromometil)-4-metoxibenceno

Se disuelve alcohol 4-benciloxi-3-metoxibencílico (1 g, 4,1 mmol) en ácido acético (3 ml) y se enfría hasta 10°C en un baño de agua con hielo. Se añade a la mezcla de reacción una solución de bromo (0,25 ml, 4,92 mmol) en ácido acético (0,25 ml), gota a gota, mientras continúa la agitación. La reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. La reacción se diluye con agua y el precipitado resultante se recoge por filtración. El precipitado se lava bien con agua y se recristaliza en una pequeña cantidad de metanol, para dar lugar a 1,3 g de 5-(benciloxi)-1-bromo-2-(bromometil)-4-metoxibenceno en forma de sólido blanco, p.f. 103-105°C.

^1H RMN ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 7,5 (m, 7H); 5,09 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 3,77 (s, 3H). EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_2$: 386,08, encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$ 387,1.

Análisis de $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_2 \cdot 0,3 \text{CH}_3\text{OH}$

Calculado: C:47,60; H:3,84

Encontrado: C:47,44; H:3,77.

Ejemplo 135

3-(4-benciloxi-2-bromo-5-metoxifenil)-propionitrilo

A una solución de *n*-butil-litio (1,8 ml de una solución 2,5 M en hexano, 4,5 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano se le añade una solución de acetonitrilo (1,0 ml, 19,1 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 15 min. Se añade una solución de 5-(benciloxi)-1-bromo-2-(bromometil)-4-metoxibenceno (0,7 g, 1,8 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano, y se continua la agitación durante 1 hora a -78°C. La reacción se desactiva añadiendo 15 ml de agua, y la mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinan, y después se secan con sulfato de sodio. Tras reducir en vacío, el producto crudo se purifica por cromatografía rápida utilizando como eluyente un gradiente de 95:5 hasta 4:1 de hexanos/acetato de etilo. Las fracciones limpias se combinan, se reducen en vacío, y se secan, para dar lugar a 0,343 g de 3-(4-benciloxi-2-bromo-5-metoxifenil)-propionitrilo en forma de sólido blanco, p.f. 52-53°C.

^1H RMN ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 7,39 (m, 5H); 7,33 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 5,09 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 2,92 (t, 2H; J = 5,49), 2,78 (t, 2H; J = 5,07).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$: 346,22, encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$ 347,1.

Análisis de $C_{17}H_{16}BrNO_2$

Calculado: C:58,98; H:4,66; N:4,05

Encontrado: C:58,77; H:4,71; N:3,89.

Ejemplo 136

4-benciloxi-3-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo

Una suspensión de amida de sodio se prepara a partir de 100 ml de amoníaco líquido, sodio (0,52 g, 22,8 mmol) y una cantidad catalítica de nitrato férrico. A esta mezcla se le añade 3-(4-benciloxi-2-bromo-5-metoxifenil)-propionitrilo (2 g, 5,7 mmol) en porciones, y la reacción se agita a $-33^{\circ}C$ durante 45 minutos. Después se enfría la reacción hasta $-78^{\circ}C$ y se desactiva con cloruro de amonio. El amoníaco líquido se deja evaporar, y el residuo sólido resultante se lava con agua. El sólido de color canela obtenido se purifica por cromatografía rápida, utilizando como eluyente hexanos/acetato de etilo, 4:1. Las fracciones limpias se combinan y se reducen en vacío, para dar lugar a 1 g de 4-benciloxi-3-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo en forma de aceite transparente, que solidifica al reposar, p.f. $85^{\circ}C$.

^1H RMN (d^6 -DMSO): δ 7,39 (m, 5H); 7,04 (s, 1H); 6,89 (s, 1H); 5,08 (d, 1H, $J = 12,15$); 5,05 (d, 1H, $J = 12,12$); 4,45 (dd, 1H, $J = 1,74, 3,93$), 3,74 (s, 3H); 3,6 (dd, 1H, $J = 3,99, 10,29$), 3,35 (d, 1H, $J = 1,77$).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{17}H_{15}NO_2$: 265,31, encontrado $(M+H)^+$ 266,1.Análisis de $C_{17}H_{15}NO_2$

Calculado: C:76,96; H:5,70; N:5,28

Encontrado: C:76,87; H:5,97; N:5,01.

Ejemplo 137

4-benciloxi-7-(4-clorofenilsulfanil)-3-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo

A una solución de 4-benciloxi-3-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo (1,0 g, 3,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a $-78^{\circ}C$ se le añade bis(trimetilsilil)amida de sodio (5,65 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 5,6 mmol) durante un período de 4 minutos, seguido por la adición de disulfuro de 4,4'-diclorodifenilo en una porción. La reacción se agita a $-78^{\circ}C$ durante 15 minutos, y después a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se diluye después y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se recoge y se seca con sulfato de sodio. Tras reducir en vacío, el material crudo se purifica por cromatografía rápida utilizando hexanos/acetato de etilo, 4:1. Las fracciones limpias se combinan, se reducen y se secan, para dar lugar a 1,3 g de 4-benciloxi-7-(4-clorofenilsulfanil)-3-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo en forma de sólido blancuzco, p.f. $114-115^{\circ}C$.

^1H RMN (d^6 -DMSO): δ 7,62-7,54 (m, 4H); 7,41 (m, 4H); 7,36 (m, 1H); 6,97 (s, 1H); 6,83 (s, 1H); 5,08 (dd, 2H, $J = 9,07, 10,53$); 3,98 (d, 1H, $J = 10,47$), 3,78 (s, 3H); 3,60 (d, 1H, $J = 10,5$).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{23}H_{18}ClNO_2S$: 408,92, encontrado $(M+H)^+$ 408,1.Análisis de $C_{23}H_{18}ClNO_2S$

Calculado: C:67,72; H:4,45; N:3,43

Encontrado: C:67,99; H:4,63; N:3,33.

Ejemplo 138

4-benciloxi-3-metoxi-7-fenilsulfanilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo

A una solución de 4-benciloxi-3-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo (7,22 g, 3,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) a $-78^{\circ}C$ se le añade bis(trimetilsilil)amida de sodio (41,0 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 41,0 mmol) durante un período de 4 minutos, seguido por la adición de 11,9 g (54,5 mmol) de disulfuro de fenilo en una porción. La reacción se agita a $-78^{\circ}C$ durante 15 minutos, y después a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se desactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan y se secan con sulfato de sodio. Tras reducir en vacío, el material crudo se purifica por cromatografía rápida utilizando hexanos/acetato de etilo, 4:1. Las fracciones limpias se combinan, se reducen y se secan, para dar lugar a 7,0 g de 4-benciloxi-3-metoxi-7-fenilsulfanilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo en forma de sólido blanco, p.f. $109-110^{\circ}C$.

ES 2 281 372 T3

¹H RMN (d⁶-DMSO): δ 7,60-7,52 (m, 2H); 7,51-7,48 (m, 3H); 7,42-7,34 (m, 5H); 6,97 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,03 (dd, 2H, J = 9,0 Hz, 11,4 Hz); 4,01 (d, 1H, J = 10,5 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,60 (d, 1H, J = 10,5).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₃H₁₉NO₂S: 373,5, encontrado (M+H)⁺ 374,0.

Análisis de C₂₃H₁₉NO₂S

Calculado: C:73,97; H:5,13; N:3,75

Encontrado: C:73,83; H:5,16; N:3,53.

Ejemplo 139

Éster ter-butílico del ácido 3-amino-3-[4-benciloxi-7-(4-cloro-fenilsulfanil)-3-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-acrílico

A una solución agitada de bromuro de etilmagnesio (3,26 ml de una solución 3 M en éter dietílico, 9,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se le añade diisopropilamina (2,75 ml, 19,6 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 1 hora. Se añade sucesivamente acetato de *t*-butilo (0,5 ml, 3,6 mmol) y una solución de 1,0 g (2,45 mmol) de 4-benciloxi-7-(4-cloro-fenilsulfanil)-3-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), y la mezcla resultante se agita durante otra hora. La reacción se desactiva con cloruro de amonio acuoso, y la mezcla de producto se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro, y se hace pasar a través de un tapón de gel de sílice, para dar lugar al éster *ter*-butílico del ácido 3-amino-3-[4-benciloxi-7-(4-cloro-fenilsulfanil)-3-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-acrílico en forma de aceite transparente, que solidifica al reposar, p.f. 112-115°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO): δ 7,60-7,29 (m, 9H); 6,81 (s, 1H); 6,72 (s, 1H); 5,08 (dd, 2H, J = 9,09, 11,82 Hz); 4,15 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,48 (d, 1H, J = 10,7 Hz); 3,30 (d, 1H, J = 10,6 Hz); 1,36 (s, 9H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₉H₃₀ClNO₄S: 524,1, encontrado (M+H)⁺ 523,9.

Análisis de C₂₉H₃₀ClNO₄S

Calculado: C:66,46; H:5,77; N:2,67

Encontrado: C:66,31; H:5,91; N:2,61.

Ejemplo 140

Éster ter-butílico del ácido 3-amino-6-benciloxi-7-metoxinaftaleno-2-carboxílico

Se burbujea nitrógeno gaseoso a través de una solución del éster *ter*-butílico del ácido 3-amino-3-[4-benciloxi-7-(4-cloro-fenilsulfanil)-3-metoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-acrílico (0,6 g, 1,1 mmol) en 1,2-diclorobenceno (100 ml) durante 1 hora, y la reacción se calienta hasta 179°C. Después de una hora, la reacción se enfría y se reduce en vacío. El residuo se lava con éter, se disuelve en cloruro de metileno y se purifica a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno. El filtrado se reduce y se seca, para dar lugar a 0,321 g del éster *ter*-butílico del ácido 3-amino-6-benciloxi-7-metoxinaftaleno-2-carboxílico en forma de sólido amarillo, p.f. 179-180°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO): δ 8,18 (s, 1H); 7,4 (m, 5H); 7,18 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,21 (s, 2H), 5,17 (s, 2H); 3,74 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₃H₂₅NO₄: 379,45, encontrado (M+H)⁺ 379,9.

Análisis de C₂₃H₂₅NO₄ · 0,7 H₂O

Calculado: C:70,50; H:6,08; N:3,57

Encontrado: C:70,45; H:6,24; N:3,40.

Ejemplo 141

8-benciloxi-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobencol[quinolina-3-carbonitrilo]

En un matraz de fondo redondo que contiene 10 ml de tolueno se añade el éster *ter*-butílico del ácido 3-amino-6-benciloxi-7-metoxinaftaleno-2-carboxílico (3,0 g, 7,9 mmol) y dimetilacetil de dimetilformamida (5,4 ml, 31,6 mmol) en presencia de un flujo positivo de nitrógeno. La mezcla se agita a 120°C durante 1,5 hora, después se enfría hasta la temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se eliminan a baja presión, y el residuo resultante se seca en vacío durante 15 h, para dar lugar a 3,0 g del éster *ter*-butílico del ácido 6-benciloxi-3-(dimetilamino-metilenoamino)-7-metoxi-naftaleno-2-carboxílico en forma de aceite oscuro.

ES 2 281 372 T3

A una solución de *n*-butil-litio (7,68 ml de una solución 2,5 M en hexano, 19,2 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano se le añade una solución de acetonitrilo (3,34 ml, 64,0 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 15 min. Se añade una solución del éster *ter*-butilico del ácido 6-benciloxi-3-(dimetilamino-metilenoamino)-7-metoxi-naftaleno-2-carboxílico obtenido en la etapa anterior (2,8 g, 6,4 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano y se continua la agitación durante 1 h a -78°C. La reacción se desactiva añadiendo 10 ml de ácido acético glacial, y la mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se eliminan a baja presión, y el residuo resultante se lava con agua, después con acetato de etilo, y se seca en estufa de vacío, para dar lugar a 1,9 g de 8-benciloxi-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. > 300°C.

¹H RMN (d₆-DMSO + TFA): δ 8,71 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,43 (m, 5H); 5,27 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₂H₁₅N₂O₂: 356,38, encontrado (M+H)⁺ 357,1.

Análisis de C₂₂H₁₅N₂O₂ · 0,2 H₂O

Calculado: C:73,45; H:4,54; N:7,77

Encontrado: C:73,49; H:4,49; N:7,65.

Ejemplo 142

Éster *ter*-butilico del ácido 3-amino-6-hidroxi-7-metoxi-naftaleno-2-carboxílico

Una solución de 4,7 g (12,0 mmol) del éster *ter*-butilico del ácido 3-amino-6-benciloxi-7-metoxinaftaleno-2-carboxílico y 2,0 g de Pd al 10%/C en 40 ml de DMF y 100 ml de metanol se agita en un agitador de Parr a 40 psi durante 18 horas. El catalizador se filtra a través de una almohadilla de Celite, se lava con metanol, y el disolvente se evapora, para dar lugar a un residuo, que se disuelve en cloruro de metileno y después se filtra a través una pequeña almohadilla de Magnesol y se lava con cloruro de metileno y acetato de etilo. El filtrado se evapora, para dar lugar a 3,4 g del éster *ter*-butilico del ácido 3-amino-6-hidroxi-7-metoxi-naftaleno-2-carboxílico en forma de sólido amarillo, p.f. 262-263°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO): δ 9,61 (s amplio, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 6,74 (d, 2H, J = 2,7); 6,12 (s, 2H); 3,82 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₆H₁₉NO₄: 289,33, encontrado (M+H)⁺ 289,9.

Análisis de C₁₆H₁₉NO₄ · 0,1 CH₃CO₂C₂H₅

Calculado: C:66,06; H:6,69; N:4,70

Encontrado: C:66,30; H:6,96; N:4,30.

Ejemplo 143

Éster *ter*-butilico del ácido 3-amino-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftaleno-2-carboxílico

A una solución de 0,72 g (2,49 mmol) del éster *ter*-butilico del ácido 3-amino-6-hidroxi-7-metoxinaftaleno-2-carboxílico en 7,5 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,46 ml (3,74 mmol) de 4-(2-hidroxietil)morfolina, seguido por la adición de 1,34 g (4,98 mmol) de difenil-2-piridilfosfina y 0,6 ml (3,87 mmol) de azadicarboxilato de dietilo. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, se desactiva con agua, se diluye con acetato de etilo, y se separan las dos capas. La capa orgánica se extrae con ácido clorhídrico 0,2 N. Tras neutralizar la capa acuosa con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora, para dar lugar a un aceite de color marrón. El aceite se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de acetato de etilo/hexano (85:15 hasta 100:0), para dar lugar a 0,7 g del éster *ter*-butilico del ácido 3-amino-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftaleno-2-carboxílico en forma de sólido de color anaranjado, p.f. 125-127°C.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,24 (s, 1H); 7,00 (s, 1H); 6,81 (d, 2H, J = 2,34 Hz); 5,47 (s amplio, 2H); 4,26 (t, 2H, J = 4,5 Hz); 3,92 (s, 3H); 3,75 (t, 4H, J = 3,45 Hz); 2,93 (t, 2H, J = 4,5 Hz); 2,65 (s amplio, 4H); 1,63 (s, 9H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₂H₃₀N₂O₅: 402,4, encontrado (M+H)⁺ 403,3.

Análisis de C₂₂H₃₀N₂O₅

Calculado: C:65,65; H:7,51; N:6,96

Encontrado: C:65,65; H:7,30; N:6,98.

Ejemplo 144

7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 0,69 g (1,7 mmol) del éster *ter*-butilico del ácido 3-amino-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftaleno-2-carboxílico y 2,4 ml de dimetilacetato de N,N-dimetilformamida en 7,0 ml de tolueno se calienta en condiciones de reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se evapora y el residuo se seca en alto vacío, para dar lugar al éster *ter*-butilico del ácido 3-(dimetilamino-metilenoamino)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-naftaleno-2-carboxílico en forma de espuma blanca violácea.

A 15 ml de tetrahidrofurano a -78°C se le añaden 2,6 ml de *n*-butil-litio (1,6 M en hexano) y la mezcla de reacción se agita durante 5 minutos. A esta mezcla se le añaden 0,36 ml (6,8 mmol) de acetonitrilo, gota a gota, y después se agita durante 15 minutos. Finalmente, se añade gota a gota una solución del éster *ter*-butilico del ácido 3-(dimetilamino-metilenoamino)-7-metoxi-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftaleno-2-carboxílico en 5 ml de tetrahidrofurano durante un período de 15 minutos. La mezcla resultante se agita a -78°C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras enfriar de nuevo a -78°C, la reacción se desactiva con 0,5 ml de ácido acético glacial, se retira el baño de hielo seco y la suspensión espesa del residuo se agita durante 1 hora. El sólido se recoge por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca. La purificación se lleva a cabo por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de 95:5 hasta 89:11 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 0,38 g de 7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 275°C (desc.).

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 8,74 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 4,59 (t, 2H, J = 3,3 Hz); 4,05 (d, 2H, J = 9,2 Hz); 3,97 (s, 3H); 3,75 (m, 4H); 3,66 (d, 2H, J = 9,3 Hz); 3,34 (t, 2H, J = 7,0 Hz).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₁H₂₁N₃O₄: 379,4, encontrado (M+H)⁺ 380,2.

Análisis de C₂₁H₂₁N₃O₄ · 2,5 H₂O

Calculado: C: 60,71; H: 6,07; N: 10,12

Encontrado: C: 60,93; H: 6,11; N: 9,76.

Ejemplo 145

8-hidroxi-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una solución de 3,6 g (7,3 mmol) de 8-benciloxi-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 0,7 g de Pd al 10%/C en 240 ml de dimetil-formamida se somete a hidrogenación en un agitador de Parr a 40 psi durante 24 horas. El catalizador se filtra a través de una almohadilla de Celite, se lava con dimetilformamida, y el disolvente se reduce en vacío, para dar lugar a un sólido. El producto crudo se resuspende en éter, se recoge por filtración, se lava después con éter y se seca, para dar lugar a 3,0 g de 8-hidroxi-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. > 300°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 8,67 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 3,98 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₅H₁₀N₂O₃: 266,3, encontrado (M+H)⁺ 266,8.

Análisis de C₁₅H₁₀N₂O₃ · 1,0 (CH₃)₂NCHO · 0,8 H₂O

Calculado: C: 61,11; H: 5,30; N: 11,88

Encontrado: C: 61,08; H: 4,81; N: 11,82.

Ejemplo 146

4-cloro-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3,0 g (11,3 mmol) de 8-hidroxi-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 20,0 ml de oxiclورو de fósforo se calienta en condiciones de reflujo durante 0,5 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente. El exceso de oxiclورو de fósforo se evapora, para dar lugar a un residuo, al que se añade tolueno, y la solución resultante se reduce en vacío. Se añade tolueno y se evapora dos veces más. El residuo resultante se enfría con un baño de hielo, se neutraliza con solución saturada, fría, de bicarbonato de sodio, y se agita. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua fría y se seca, para dar lugar a 2,83 g de 4-cloro-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo. Una muestra del material se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol, 97:3, para dar lugar a un sólido de color amarillo, p.f. > 300°C.

ES 2 281 372 T3

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 8,68 (s, 1H); 8,64 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 3,96 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₁₅H₉ClN₂O₂: 284,7, encontrado (M+H)⁺ 284,7.

Análisis de C₁₅H₉ClN₂O₂ · 0,6 H₂O

Calculado: C: 61,11; H: 5,30; N: 11,88

Encontrado: C: 61,08; H: 4,81; N: 11,82.

Ejemplo 147

4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 1,0 g (3,53 mmol) de 4-cloro-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 0,93 g (3,88 mmol) de 3-cloro-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamina y 0,41 g (3,52 mmol) de clorhidrato de piridina en 20 ml de 2-etoxietanol se calienta a 120°C durante 2 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla del producto se diluye con una solución saturada de carbonato de sodio, se agita durante 15 minutos, y el sólido se recoge por filtración. El sólido se lava con agua y se seca en vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de 95:5 hasta 9:1 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 1,13 g de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. > 300°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,22 (d, 2H, J = 5,1); 8,28 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,98 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 1,6 Hz); 7,58 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 8,07 Hz); 7,49 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,05 (s, 3H); 3,88 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₅H₁₈ClN₅O₂S: 487,9, encontrado (M+H)⁺ 487,7.

Análisis de C₂₅H₁₈ClN₅O₂S · 0,3 H₂O

Calculado: C: 60,86; H: 3,80; N: 14,20

Encontrado: C: 60,82; H: 3,66; N: 14,03.

Ejemplo 148

8-(2-cloroetoxi)-4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 0,8 g (1,64 mmol) de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 0,48 g (2,05 mmol) de *p*-toluenosulfonato de 2-cloroetilo y 0,8 g (2,46 mmol) de carbonato de cesio en 15 ml de dimetilformamida seca se calienta a 40°C durante 2 horas. A esta mezcla se le añaden 0,2 g (0,85 mmol) de *p*-toluenosulfonato de 2-cloroetilo y 0,4 g (1,22 mmol) de carbonato de cesio, y la mezcla de reacción se calienta adicionalmente durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vierte en hielo. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y éter, y se seca, para dar lugar a 1,0 g de un sólido de color amarillo oscuro. Una muestra del sólido se purifica por cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con 95:5% de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 8-(2-cloroetoxi)-4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 275-280°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,25 (d, 2H, J = 7,3 Hz); 8,41 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,98 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,93 (d, 1H, J = 1,7 Hz); 7,78 (s, 1H); 7,58 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, 9,9 Hz); 7,45 (s, 1H); 7,33 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,55 (t, 2H, J = 3,6 Hz); 4,11 (t, 2H, J = 3,9 Hz); 4,04 (s, 3H); 3,85 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₇H₂₁Cl₂N₅O₂S: 550,5, encontrado (M+H)⁺ 549,7.

Análisis de C₂₇H₂₁Cl₂N₅O₂S · 1,7 H₂O

Calculado: C: 55,80; H: 4,23; N: 12,05

Encontrado: C: 56,05; H: 4,14; N: 11,70.

Ejemplo 149

4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Procedimiento 1

Una mezcla de 1,27 g (2,3 mmol) de 8-(2-cloroetoxi)-4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 4,0 ml de morfolina y 0,1 g de yoduro de sodio en 10 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta en condiciones de reflujo durante 16 horas. Tras enfriar la reacción, el disolvente se evapora, para dar lugar a un residuo, que se agita con bicarbonato de sodio saturado. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de 98:2 hasta 90:10 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 0,53 g de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. > 300°C.

Procedimiento 2

Una mezcla de 2,32 g (6,11 mmol) de 7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 35 ml de oxiclورو de fósforo se calienta en condiciones de reflujo durante 1 hora, después se enfría hasta la temperatura ambiente. El exceso de oxiclورو de fósforo se evapora, para dar lugar a un residuo, al que se le añade tolueno, y la solución resultante se reduce en vacío. Se añade tolueno y se evapora dos veces más. El residuo resultante se enfría con un baño de hielo, se neutraliza con solución saturada, fría, de bicarbonato de sodio y se agita. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua fría y se seca, para dar lugar a 1,989 g de 4-cloro-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo.

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₁H₂₀ClN₃O₄ 397,9, encontrado (M+H)⁺ 398,2.

Una mezcla de 1,98 g (4,98 mmol) de 4-cloro-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 1,31 g (5,47 mmol) de 3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamina y 0,6 g (5,2 mmol) de clorhidrato de piridina en 2-etoxietanol se calienta a 120°C durante 1,25 horas, y después se enfría. La mezcla cruda se vierte en una solución de bicarbonato de sodio saturado/hielo y se agita durante 45 minutos. El sólido resultante se recoge por filtración, después se lava sucesivamente con agua, éter y acetato de etilo. Tras secar en vacío, el sólido se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de 94:6 hasta 9:1 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a un sólido de color amarillo. Este sólido se resuspende en éter, se filtra, y se lava adicionalmente con éter. Tras secar en vacío, se obtienen 1,77 g de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. > 300°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,28 (s, 2H); 8,45 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,98 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,93 (d, 1H, J = 1,7 Hz); 7,83 (s, 1H); 7,58 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, 6,4 Hz); 7,48 (s, 1H); 7,35 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,67 (t, 2H, J = 3,6 Hz); 4,06 (m, 2H); 4,04 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,77 (m, 4H); 3,67 (d, 2H, J = 9,3 Hz); 3,36 (t, 2H, J = 3,6 Hz).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₃₁H₂₉ClN₆O₃S: 601,1, encontrado (M+H)⁺ 601,2.

Análisis de C₃₁H₂₉ClN₆O₃S · 1,7 H₂O

Calculado: C: 55,80; H: 4,23; N: 12,05
Encontrado: C: 56,05; H: 4,14; N: 11,70.

Ejemplo 150

4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-8-(3-cloropropoxi)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 148, 0,3 g (0,61 mmol) de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo se hacen reaccionar con 0,19 g (0,77 mmol) de *p*-toluenosulfonato de 3-cloropropilo y 0,3 g de (0,92 mmol) de carbonato de cesio, después con otros 0,05 g (0,2 mmol) de *p*-toluenosulfonato de 3-cloropropilo y 0,07 g (0,2 mmol) de carbonato de cesio en 5 ml de dimetilformamida seca, para dar lugar a 0,3 g de un sólido de color beige. Una muestra del sólido se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de 99:1 hasta 95:5 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-8-(3-cloropropoxi)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido anaranjado, p.f. > 300°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,25 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 8,42 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,98 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,93 (d, 1H, J = 1,7 Hz); 7,78 (s, 1H); 7,57 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, 6,4 Hz); 7,44 (s, 1H); 7,33 (d, 1H, J = 6,4); 4,39 (t, 2H, J = 4,5 Hz); 4,03 (s, 3H); 3,87 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 2,35 (m, 2H).

ES 2 281 372 T3

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{28}H_{23}C_{12}N_5O_2S$: 564,5, encontrado $(M+H)^+$ 563,6.

Análisis de $C_{28}H_{23}C_{12}N_5O_2S \cdot 2,0 H_2O$

Calculado: C: 56,51; H: 4,53; N: 11,66

Encontrado: C: 56,51; H: 4,04; N: 11,37.

Ejemplo 151

4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-metoxi-8-(3-morfolin-4-il-propoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento 1 del Ejemplo 149, una mezcla de 0,13 g (0,22 mmol) de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-(3-cloropropoxi)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 0,3 ml de morfolina y 0,01 g de yoduro de sodio se calienta en condiciones de reflujo durante 16 horas, para dar lugar a 0,054 g de un sólido de color amarillo. Una muestra del sólido se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de 97:3 hasta 90:10 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(3-morfolin-4-il-propoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 230-235°C.

^1H RMN (d^6 -DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,26 (s, 2H); 8,42 (s, 1H); 8,05 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 7,97 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 1,6 Hz); 7,73 (s, 1H); 7,57 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, 6,3 Hz); 7,46 (s, 1H); 7,33 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,36 (t, 2H, J = 3,6 Hz); 4,07 (m, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,71 (t, 2H, J = 9,1 Hz); 3,58 (d, 2H, J = 9,1 Hz); 3,38 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 3,19 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 2,33 (m, 2H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{32}H_{31}ClN_6O_3S$: 615,2, encontrado $(M+H)^+$ 614,7.

Análisis de $C_{32}H_{31}ClN_6O_3S \cdot 1,5 H_2O$

Calculado: C: 59,85; H: 5,34; N: 13,09

Encontrado: C: 59,78; H: 5,04; N: 12,98

Ejemplo 152

4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento 1 del Ejemplo 149, una mezcla de 0,15 g (0,3 mmol) de 8-(2-cloroetoxi)-4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 0,5 ml de 1-metilpiperazina y 0,02 g de yoduro de sodio se calienta en condiciones de reflujo durante 16 horas. La purificación del material se lleva a cabo por cromatografía rápida en gel de sílice, utilizando un gradiente de 90:10 hasta 85:15 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 0,052 g de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 184-186°C.

^1H RMN (d^6 -DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,28 (d, 2H, J = 1,9 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, J = 1,4 Hz); 7,8 (d, 1H, J = 1,4 Hz); 7,93 (d, 1H, J = 1,7 Hz); 7,82 (s, 1H); 7,57 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, 6,4 Hz); 7,49 (s, 1H); 7,34 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,67 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,89 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,71-3,25 (m, 6H); 3,2 (m, 2H); 2,97 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{32}H_{32}ClN_7O_2S$: 614,2, encontrado $(M+2H)_2^+$ 307,6.

Análisis de $C_{32}H_{32}ClN_7O_2S \cdot 3,5 H_2O$

Calculado: C: 56,74; H: 5,80; N: 14,48

Encontrado: C: 56,57; H: 5,46; N: 14,12.

Ejemplo 153

4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanilfenil)amino]-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

y

Ejemplo 154

4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 0,3 g (0,55 mmol) de 8-(2-cloroetoxi)-4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 0,32 ml (5,5 mmol) de 1*H*-1,2,3-triazol y 0,1 g (2,5 mmol) de hidróxido de sodio en polvo en 5 ml de N,N-dimetilformamida se calienta a 80°C durante 4,5 horas, después se enfría y se vierte en hielo. El sólido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. Los dos isómeros se separan por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de 99:1 hasta 85:15 de acetato de etilo/metanol. El material menos polar, 0,062 g de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo se obtiene en forma de sólido de color amarillo, p.f. 235-237°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,22 (d, 2H, J = 11,5 Hz); 8,4 (s, 1H); 8,04 (d, 1H, J = 1,4 Hz); 7,96 (d, 1H, J = 1,4 Hz); 7,92 (d, 1H, J = 1,7 Hz); 7,81 (m, 3H); 7,55 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, 6,4 Hz); 7,43 (s, 1H); 7,30 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,98 (t, 2H, J = 3,8 Hz); 4,79 (t, 2H, J = 3,8 Hz); 3,96 (s, 3H); 3,84 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₉H₂₃ClN₈O₂S: 583,1, encontrado (M+H)⁺ 582,7.

Análisis de C₂₉H₂₃ClN₈O₂S · 1 H₂O

Calculado: C: 57,94; H: 4,19; N: 18,64

Encontrado: C: 57,73; H: 4,10; N: 18,65.

El material más polar, 0,087 g de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, se obtiene en forma de sólido anaranjado, p.f. 201-207°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,24 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 8,4 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 7,98 (d, 1H, J = 1,2 Hz); 7,93 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,78 (d, 2H, J = 5,1 Hz); 7,57 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, 6,3 Hz); 7,43 (s, 1H); 7,33 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,99 (t, 2H, J = 4,0 Hz); 4,71 (t, 2H, J = 3,6 Hz); 4,00 (s, 3H); 3,86 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₉H₂₃ClN₈O₂S: 583,1, encontrado (M+H)⁺ 582,7.

Análisis de C₂₉H₂₃ClN₈O₂S · 2 H₂O

Calculado: C: 56,26; H: 4,40; N: 18,10

Encontrado: C: 56,34; H: 4,19; N: 17,83.

Ejemplo 155

4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 0,7 g (2,46 mmol) de 4-cloro-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 0,57 g (2,95 mmol) de 2,4-dicloro-5-metoxianilina y 0,28 g (2,46 mmol) de clorhidrato de piridina en 7 ml de 2-etoxietanol se calienta a 120°C durante 2 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla del producto se diluye con solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante 15 minutos. El sólido resultante se recoge por filtración, se lava con agua y se seca. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de 98:2 hasta 90:10 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 0,71 g de 4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 238-240°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,31 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,91 (s, 3H);

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₂H₁₅Cl₂N₃O₃: 440,3, encontrado (M+H)⁺ 439,7.

Análisis de C₂₂H₁₅Cl₂N₃O₃ · 1,0 H₂O

Calculado: C: 57,65; H: 3,74; N: 9,17.

Encontrado: C: 57,80; H: 3,94; N: 8,82.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 156

8-(3-cloropropoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 148, 0,43 g (0,98 mmol) de L20350-72-A se hacen reaccionar con 0,31 g (1,25 mmol) de *p*-toluenosulfonato 3-cloropropilo y 0,48 g de (1,47 mmol) de carbonato de cesio, después se añaden otros 0,05 g (0,2 mmol) de *p*-toluenosulfonato 3-cloropropilo y 0,07 g (0,2 mmol) de carbonato de cesio en 6 ml de dimetilformamida seca. El producto crudo se purifica por cromatografía rápida en gel de sílice, utilizando un gradiente de 99,5:0,5 hasta 99:1 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 0,71 g de 8-(3-cloropropoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 220-223°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,35 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 4,41 (t, 2H, J = 4,5- Hz); 4,06 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 3,88 (t, 2H, J = 4,8 Hz); 2,35 (m, 2H).

15 EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₅H₂₀Cl₃N₃O₃: 516,8, encontrado (M+H)⁺ 517,6.

Análisis de C₂₅H₂₀Cl₃N₃O₃ · 0,5 H₂O

Calculado: C: 57,10; H: 4,03; N: 7,99

20 Encontrado: C: 57,01; H: 4,00; N: 7,86.

Ejemplo 157

4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(3-morfolin-4-il-propoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

25 Siguiendo el procedimiento 1 del Ejemplo 149, una mezcla de 0,105 g (0,20 mmol) de 8-(3-cloropropoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 0,3 ml de morfolina y 0,01 g de yoduro de sodio en 10 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta en condiciones de reflujo durante 7 horas. El sólido resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente de 98:2 hasta 94:6 de cloruro de metileno/metanol, para dar lugar a 0,089 g de 4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(3-morfolin-4-il-propoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 205-208°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,37 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,49 (s, 1H); 4,39 (t, 2H, J = 5,5

35 Hz); 4,09 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 3,75 (t, 2H, J = 11,7 Hz); 3,60 (d, 2H, J = 12,2 Hz); 3,42 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 3,21 (t, 2H, J = 9,3 Hz); 2,35 (m, 2H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₉H₂₈Cl₂N₄O₄: 567,5, encontrado (M+H)⁺ 566,7.

Análisis de C₂₉H₂₈Cl₂N₄O₄ · 1,7 H₂O

Calculado: C: 58,23; H: 5,29; N: 9,37

45 Encontrado: C: 57,91; H: 5,15; N: 9,12.

Ejemplo 158

4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

50 y

Ejemplo 159

4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

55 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 148, 0,28 g (0,64 mmol) de 4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo se hacen reaccionar con 0,18 g (0,76 mmol) de *p*-toluenosulfonato de 2-cloroetilo y 0,3 g de (0,92 mmol) de carbonato de cesio, después con otros 0,05 g (0,2 mmol) de *p*-toluenosulfonato de 2-cloroetilo y 0,07 g (0,2 mmol) de carbonato de cesio en 5 ml de dimetilformamida seca. Así se obtienen 0,31 g de 8-(2-cloroetoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color marrón.

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₈H₂₃Cl₂N₃O₂S: 502,8, encontrado (M+H)⁺ 503,7.

65 Una mezcla de 0,31 g (0,62 mmol) de 8-(2-cloroetoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, 0,36 ml (6,1 mmol) de 1*H*-1,2,3-triazol y 0,11 g (2,8 mmol) de hidróxido de sodio en polvo en 5 ml de N,N-dimetilformamida se calienta a 80°C durante 4,5 horas, después se enfría y se vierte en hielo. El sólido se

ES 2 281 372 T3

recoge por filtración, se lava con agua y se seca. Los dos isómeros se separan por cromatografía rápida en gel de sílice, utilizando primero acetato de etilo/hexano, 7:3, después un gradiente de 100:0 hasta 9:1 de acetato de etilo/metanol. El material menos polar, 0,071 g de 4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-2-iletoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, se obtiene en forma de sólido de color amarillo, p.f. 285-287°C.

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,34 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,79 (s, 2H); 7,77 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 5,01 (t, 2H, J = 3,8 Hz); 4,84 (t, 2H, J = 3,7 Hz); 4,00 (s, 3H); 3,94 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₆H₂₀Cl₂N₆O₃: 535,4, encontrado (M+H)⁺ 534,6.

Análisis de C₂₆H₂₀Cl₂N₆O₃ · 0,5 H₂O

Calculado: C: 57,36; H: 3,89; N: 15,44

Encontrado: C: 57,45; H: 3,86; N: 15,14.

El material más polar, 0,053 g de 4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, se obtiene en forma de sólido de color marrón, p.f. 245°C (desc.).

¹H RMN (d⁶-DMSO + ácido trifluoroacético): δ 9,35 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, J = 0,6 Hz); 7,89 (s, 1H); 7,79 (d, 2H, J = 3,3 Hz); 7,64 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 5,0 (t, 2H, J = 3,8 Hz); 4,72 (t, 2H, J = 3,7 Hz); 4,03 (s, 3H); 3,91 (s, 3H).

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para C₂₆H₂₀Cl₂N₆O₃: 535,4, encontrado (M+H)⁺ 534,6.

Análisis de C₂₆H₂₀Cl₂N₆O₃ · 1,3 H₂O

Calculado: C: 55,88; H: 4,08; N: 15,04

Encontrado: C: 55,97; H: 4,05; N: 14,86.

Ejemplo 160

2-ciano-3-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-propenoato de metilo

A una mezcla de 7,00 g (33,15 mmol) de 6-nitroveratraldehído (80%) y 3,4 ml (38,42 mmol) de cianoacetato de metilo en 70 ml de metanol se le añaden 0,7 ml de piperidina. Se añaden otros 100 ml de metanol y la suspensión espesa se calienta ligeramente hasta que la mezcla se agita sin problemas. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, los sólidos se recogen por filtración, se lavan con metanol, seguido por éter dietílico, para dar lugar a 7,57 g (78%) de 2-ciano-3-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-propenoato de metilo en forma de sólido de color amarillo pálido, p.f. 162-164°C.

EM 292,1 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₃H₁₂N₂O₆

Calculado: C: 53,43; H: 4,14; N: 9,59.

Encontrado: C: 53,03; H: 4,02; N: 9,59.

Ejemplo 161

2-amino-6,7-dimetoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo

Al 2-ciano-3-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-propenoato de metilo (7,00 g, 23,97 mmol) en 100 ml de ácido acético se le añaden 5,00 g (89,6 mmol) de hierro. La mezcla se calienta en condiciones de reflujo durante 10 minutos, se enfría ligeramente, se filtra, y se lava con acetato de etilo. El filtrado se concentra en vacío y se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío, para dar lugar a 652 mg (10%) del producto en forma de sólido de color amarillo pálido. La capa acuosa se acidifica con ácido acético y el sólido resultante se recoge por filtración, se lava con agua y acetato de etilo, para dar lugar a 1,57 g (25%) de 2-amino-6,7-dimetoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo en forma de sólido de color amarillo pálido, p.f. 227-229°C.

EM 263,1 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₃H₁₄N₂O₄

Calculado: C: 59,54; H: 5,38; N: 10,68.

Encontrado: C: 59,56; H: 5,46; N: 10,55.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 162

2-[[(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-6,7-dimetoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo*

Una mezcla de 2-amino-6,7-dimetoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo (3,60 g, 13,04 mmol) y 4,10 g de dimetilacetato de dimetilformamida en 60 ml de tolueno que contiene 40 mg de ácido *p*-toluenosulfónico se calienta en condiciones de reflujo durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se forma un sólido, que se recoge por filtración, para dar lugar a 736 mg de 2-[[*(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-6,7-dimetoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo en forma de sólido blancuzco, p.f. 166-168°C.

EM 318,1, 319,0 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₆H₁₉N₃O₄

Calculado: C, 60,56; H, 6,03; N, 13,24.

Encontrado: C, 60,63; H, 6,08; N, 13,32.

El filtrado se concentra en vacío, para dar lugar a otros 2,86 g de 2-[[*(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-6,7-dimetoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo.

Ejemplo 163

7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo

Se añade acetonitrilo (1,3 ml, 24,9 mmol) a una solución, a -78°C, de 9,0 ml de *n*-butil-litio 2,5 M (22,5 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano. Tras agitar a -78°C durante 15 min, se añade gota a gota una solución de 2,86 g (9,02 mmol) de 2-[[*(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-6,7-dimetoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo en 100 ml de tetrahidrofurano durante 30 minutos. Tras agitar a -78°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente y después se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría hasta -78°C y se le añaden 3,0 ml de ácido acético. La mezcla se agita después a temperatura ambiente durante 40 min. Los sólidos se recogen por filtración, se lavan con agua, metanol y acetato de etilo, para dar lugar a 1,11 g (44%) de 7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color amarillo claro, p.f. > 300°C.

EM 281,9 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₅H₁₁N₃O₃ · 0,65 H₂O

Calculado: C, 61,49; H, 4,23; N, 14,34.

Encontrado: C, 61,40; H, 4,40; N, 14,70.

Ejemplo 164

4-cloro-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo (500 mg, 1,78 mmol) y 5 ml de oxícloruro de fósforo se calienta en condiciones de reflujo durante una hora, y después se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade hexano (20 ml) y los sólidos resultantes se recogen por filtración, se lavan con hexano, agua, metanol y acetato de etilo, para dar lugar a 258 mg (49%) de 4-cloro-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color marrón, p.f. > 300°C.

EM 299,9, 302,0 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₅H₁₀ClN₃O₂ · 0,40 H₂O

Calculado: C, 58,70; H, 3,55; N, 13,69.

Encontrado: C, 58,85; H, 3,33; N, 13,97.

Ejemplo 165

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo (150 mg, 0,50 mmol), 2,4-dicloro-5-metoxianilina (160 mg, 0,83 mmol) y clorhidrato de piridina (70 mg, 0,60 mmol) en 15 ml de 2-etoxietanol se calienta en condiciones de reflujo durante 25 minutos, después se enfría hasta la temperatura ambiente. La solución se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra

ES 2 281 372 T3

y se concentra en vacío. El residuo se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa de hidróxido de sodio y bicarbonato de sodio (pH 14). La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añade éter dietílico al residuo y el sólido anaranjado brillante resultante se recoge, para dar lugar a 86 mg (38%) de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo, p.f. 297°C, desc.

EM 455,0, 457,00 (M+H)⁺.

Análisis de C₂₂H₁₆Cl₂N₄O₃

Calculado: C, 58,04; H, 3,54; N, 12,31.

Encontrado: C, 57,86; H, 3,48; N, 12,30.

Ejemplo 166

4-(2-cloroetoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído

Se añade ácido nítrico fumante (10 ml), gota a gota, a una suspensión, a -40°C, de 5,00 g (23,36 mmol) de 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzaldehído (Milbank, J. B. J., *et al.*, J. Med. Chem., 42(4), 649-658, 1999) en 23 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta -10°C. La mezcla se vierte en 300 ml de agua con hielo, y después se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añade éter dietílico al residuo y el sólido de color amarillo pálido se recoge por filtración, para dar lugar a 2,43 g (40%) de 4-(2-cloroetoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído, p.f. 148-150°C.

EM 260,1, 262,1 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₀H₁₀ClNO₅

Calculado: C, 46,26; H, 3,88; N, 5,39.

Encontrado: C, 46,64; H, 3,60; N, 5,21.

Ejemplo 167

(2E)-2-ciano-3-(4-[2-cloroetoxi]-5-metoxi-2-nitrofenil)-2-propenoato de metilo

A una mezcla de 3,00 g (11,58 mmol) de 4-(2-cloroetoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído y 1,5 ml (16,95 mmol) de cianoacetato de metilo en 30 ml de metanol se le añaden 0,3 ml de piperidina. La mezcla se calienta en condiciones de reflujo durante 5 minutos, después se enfría ligeramente y la suspensión espesa se recoge por filtración, se lava con acetato de etilo y después con éter dietílico, para dar lugar a 1,07 g (27%) de (2E)-2-ciano-3-[4-(2-cloroetoxi)-5-metoxi-2-nitrofenil]-2-propenoato de metilo en forma de sólido amarillo, p.f. se ablanda a 121°C, se funde a 157-160°C.

EM 340,1, 342,1 (M+H)⁺.

Análisis de C₁₄H₁₃ClN₂O₆

Calculado: C, 49,35; H, 3,85; N, 8,22.

Encontrado: C, 49,56; H, 3,90; N, 8,26.

Ejemplo 168

2-amino-7-[2-cloroetoxi]-6-metoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo

A (2E)-2-ciano-3-[4-(2-cloroetoxi)-5-metoxi-2-nitrofenil]-2-propenoato de metilo (19,3 g, 56,6 mmol) en 250 ml de ácido acético se le añaden 12,0 g (215,0 mmol) de hierro, en porciones. La mezcla se calienta en condiciones de reflujo durante 20 minutos, se enfría ligeramente y se filtra, se lava con acetato de etilo. El filtrado se concentra en vacío y se añade agua al residuo. El residuo sólido de color amarillo se recoge por filtración y se lava con agua, para dar lugar a 14,6 g de 2-amino-7-[2-cloroetoxi]-6-metoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo. Se obtiene una muestra analítica agitando una porción del producto con una mezcla de metanol e hidróxido de amonio acuoso. Los sólidos no disueltos se separan por filtración. Tras reposar, los sólidos aparecen en el filtrado y se recogen, para dar lugar a 2-amino-7-[2-cloroetoxi]-6-metoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo en forma de cristales de color amarillo claro, p.f. 145-157°C.

EM 311,0, 313,0 (M+H)⁺.

ES 2 281 372 T3

Análisis de $C_{14}H_{15}ClN_2O_4$

Calculado: C, 54,11; H, 4,87; N, 9,02.

Encontrado: C, 53,88; H, 4,84; N, 8,99.

Ejemplo 169

7-(2-cloroetoxi)-2-[[1E)-(dimetilamino)metilideno]amino]-6-metoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo

Una mezcla de 2-amino-7-[2-cloroetoxi]-6-metoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo (5,00 g, 16,09 mmol) y 5,10 g de dimetilacetil de dimetilformamida en 75 ml de tolueno que contiene 50 mg de ácido *p*-toluenosulfónico se calienta en condiciones de reflujo durante 10 minutos, y después se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade éter dietílico y los sólidos se recogen por filtración, para dar lugar a 3,81 g de 7-(2-cloroetoxi)-2-[[1E)-(dimetilamino)metilideno]amino]-6-metoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo en forma de sólido de color amarillo pálido, p.f. 108-110°C.

EM 366,1, 368,1 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{17}H_{20}ClN_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$

Calculado: C, 54,47; H, 5,65; N, 11,21.

Encontrado: C, 54,86; H, 5,62; N, 10,89.

Ejemplo 170

8-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo

Se añade acetonitrilo (1,4 ml, 26,8 mmol) a una solución, a -78°C, de 9,6 ml de *n*-butil-litio 2,5 M (24,0 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano. Tras agitar a -78°C durante 15 min, se añade gota a gota una solución de 3,50 g (9,02 mmol) de 7-(2-cloroetoxi)-2-[[1E)-(dimetilamino)metilideno]amino]-6-metoxi-3-quinolinacarboxilato de metilo en 100 ml de tetrahidrofurano durante un período de 35 minutos. Tras agitar a -78°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente y después se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría hasta -78°C, y se añaden 3,2 ml de ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 35 minutos. Los sólidos se recogen por filtración, se lavan con agua, metanol y acetato de etilo, para dar lugar a 1,59 g (50%) del producto. Una muestra analítica se obtiene por calentamiento de una porción del producto con metanol y filtración de la solución caliente, para dar lugar a 8-(2-cloroetoxi)-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color canela, p.f. 280°C, desc.

EM 327,6 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{16}H_{12}ClN_3O_3 \cdot 2,0 H_2O$

Calculado: C, 52,54; H, 4,41; N, 11,49.

Encontrado: C, 52,26; H, 4,47; N, 11,49.

Ejemplo 171

4-cloro-8-(2-cloroetoxi)-7-metoxibenczo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 8-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo (2,29 g, 6,96 mmol) y 15 ml de oxiclورو de fósforo se calienta en condiciones de reflujo durante una hora, después se enfría hasta la temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recogen por filtración, se lavan con hexano, agua, metanol y acetato de etilo, para dar lugar a 929 mg (38%) del producto. Tras reposar, se obtienen otros 155 mg del producto a partir del filtrado. Éste sólido se agita en metanol, se filtra y se lava con metanol y acetato de etilo, para dar lugar a una muestra analítica de 4-cloro-8-(2-cloroetoxi)-7-metoxibenczo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo en forma de sólido de color amarillo mostaza, p.f. 265°C, desc.

EM 348,0, 350,0 (M+H)⁺.

Análisis de $C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_2 \cdot 0,50 H_2O$

Calculado: C, 53,80; H, 3,39; N, 11,76.

Encontrado: C, 54,16; H, 3,19; N, 12,10.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 172

8-(2-cloroetoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de 4-cloro-8-(2-cloroetoxi)-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo (500 mg, 1,43 mmol) y 2,4-dicloro-5-metoxianilina (460 mg, 2,39 mmol) en 40 ml de 2-etoxietanol se calienta en condiciones de reflujo durante 20 minutos, después se enfría hasta la temperatura ambiente. La solución se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. El residuo se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa de hidróxido de sodio y bicarbonato de sodio (pH 14).
- 10 La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añaden acetato de etilo y éter dietílico al residuo, y el sólido anaranjado resultante se recoge por filtración, para dar lugar a 297 mg (41%) de 8-(2-cloroetoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo, p.f. 227-230°C, desc.

EM 502,8, 504,6, 505,0 (M+H)⁺.

- 15 Análisis de C₂₃H₁₇Cl₃N₄O₃ · 0,50 H₂O

Calculado: C, 53,87; H, 3,54; N, 10,93.

- 20 Encontrado: C, 54,09; H, 3,36 N, 10,91.

Ejemplo 173

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo

- 25 Una mezcla de 8-(2-cloroetoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo (202 mg, 0,40 mmol) y yoduro de sodio (70 mg, 0,47 mmol) en 4 ml de morfolina se calienta en condiciones de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra en vacío y se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Se añade acetato de etilo al residuo y el sólido anaranjado se recoge por filtración, para dar lugar a 105 mg (47%)
- 30 de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo, p.f. 242-244°C, desc.

EM 553,8, 555,8 (M+H)⁺.

- 35 Análisis de C₂₇H₂₅Cl₂N₅O₄

Calculado: C, 58,49; H, 4,54; N, 12,63.

El compuesto siguiente se prepara siguiendo el método del ejemplo 172:

- 40 Ejemplo 174

8-(2-cloroetoxi)-4-{3-cloro-4-[1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]anilino}-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo

- 45 Se obtiene 8-(2-cloroetoxi)-4-{3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]anilino}-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. > 250°C, desc.

EM 552,7 (M+H)⁺.

- 50 Los compuestos siguientes se preparan siguiendo el método del ejemplo 173:

Ejemplo 175

- 55 *4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo*

Se obtiene 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 240-243°C, desc.

- 60 EM 566,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

- 65 *4-{3-cloro-4-[1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]anilino}-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo*

Se obtiene 4-{3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]anilino}-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo en forma de sólido rojo, p.f. 160-162°C, desc.

EM 601,7 (M+H)⁺.

Los compuestos siguientes se preparan siguiendo el método del ejemplo 165:

5 Ejemplo 177

4-(2,4-dicloroanilino)-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo

10 Se obtiene 4-(2,4-dicloroanilino)-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo en forma de sólido anaranjado amarillento, p.f. 266-270°C, desc.

EM 424,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 178

15 *7,8-dimetoxi-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo*

Se obtiene 7,8-dimetoxi-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo en forma de sólido anaranjado, p.f. 250-252°C, desc.

20 EM 446,7 (M+H)⁺.

Los compuestos siguientes se preparan siguiendo el método de los ejemplos 122 y 123:

25 Ejemplo 179

8-(2-cloroetoxi)-4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-7-etoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Tras la purificación por cromatografía en gel de sílice se obtiene 8-(2-cloroetoxi)-4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-7-etoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de cristales amarillos, p.f. 129-130°C.

30 EM 496,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 180

35 *8-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo*

y

Ejemplo 181

40 *7-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo*

La reacción de 2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilina (preparada por el procedimiento descrito en el documento WO 8501939) con 4-cloro-7-metoxi-8-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-cloro-8-metoxi-7-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1) da lugar a una mezcla 1:1 de 8-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 7-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 193-204°C.

50 EM (M+H)⁺ 486,1.

Ejemplo 182

8-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

55 y

Ejemplo 183

7-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

60 La reacción de 2-cloro-5-metoxi-4-metilnilina (preparada por el procedimiento descrito en el documento Theodoridis, G., *Pesticide Science*, 30(3), 259 (1990)) con 4-cloro-7-metoxi-8-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-cloro-8-metoxi-7-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1) da lugar a una mezcla 1:1 de 8-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 7-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 222-236°C.

65 EM (M+H)⁺ 482,0.

Ejemplo 184

7-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

5 y

Ejemplo 185

8-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

10

Se obtiene una mezcla 1:1 de 7-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 8-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 137-159°C.

15 EM (M+H)⁺ 456,1.

Ejemplo 186

4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-7-(2-cloroetoxi)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

20

y

Ejemplo 187

25 *4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-8-(2-cloroetoxi)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo*

La reacción de 4-benciloxi-3-cloroanilina (preparada por el procedimiento descrito en el documento WO 9609294) con 4-cloro-7-metoxi-8-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-cloro-8-metoxi-7-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1) da lugar a una mezcla 1:1 de 4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-7-(2-cloroetoxi)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-(4-benciloxi-clorofenilamino)-8-(2-cloroetoxi)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido blanco, p.f. 182-185°C.

30

Análisis de C₃₀H₂₃C₁₂N₃O₃

35

Calculado: C: 66,18; H: 4,26; N: 7,72

Encontrado: C: 65,82; H: 4,27; N: 7,63.

Ejemplo 188

40

7-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

y

Ejemplo 189

45

8-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

La reacción de 3-cloro-4-fenoxianilina (preparada por el procedimiento descrito en el documento WO 9615118) con 4-cloro-7-metoxi-8-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 4-cloro-8-metoxi-7-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (mezcla 1:1), da lugar a una mezcla 1:1 de 7-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo y 8-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido blanco.

50

55 EM (M+H)⁺ 529,9, 531,9.

Los compuestos siguientes (ejemplos 190-218) se preparan siguiendo el método de los ejemplos 124 y 125:

Ejemplo 190

60

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-8-etoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Se obtiene 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-8-etoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de cristales amarillos, p.f. 195-196°C.

65

EM 547,1 (M+H)⁺.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 191

4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-7-etoxi-8-[2-(morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 5 Se obtiene 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-7-etoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de cristales amarillos, p.f. 201-203°C.

EM 547,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 192

Éster etílico del ácido ({2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-etoxibenzo[g]quinolina-7-iloxi]-etil}-etoxycarbonilmetil-amino)-acético

- 15 El éster etílico del ácido ({2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-8-etoxibenzo[g]quinolina-7-iloxi]-etil}-etoxycarbonilmetil-amino)-acético se obtiene en forma de cristales amarillos, p.f. 70-71°C.

EM 649,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 193

Éster etílico del ácido ({2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-7-etoxibenzo[g]quinolina-8-iloxil-etil]-etoxycarbonilmetilamino)-acético

- 25 El éster etílico del ácido ({2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-7-etoxibenzo[g]quinolina-8-iloxi]-etil}-etoxycarbonilmetilamino)-acético se obtiene en forma de cristales amarillos, p.f. 85-86°C.

EM 649,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 194

2-(carbamoilmetil-{2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-7-etoxibenzo[g]quinolin-8-iloxi]-etil}-amino)-acetamida

- 35 Se obtiene 2-(carbamoilmetil-{2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-7-etoxibenzo[g]quinolin-8-iloxi]-etil}-amino)-acetamida en forma de cristales amarillos, p.f. 168-170°C.

EM 591,1 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 195

4-(2,4-dicloroanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 45 Se obtiene 4-(2,4-dicloroanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 250-252°C, desc.

EM 522,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 196

- 50 *4-(2,4-dicloroanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo*

Se obtiene 4-(2,4-dicloroanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 115-119°C, desc.

- 55 EM 522,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 197

- 60 *8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo*

Se obtiene 8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 115-120°C, desc.

- 65 EM 558,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 198

7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 5 Se obtiene 7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 95-97°C, desc.

EM 558,2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 199

7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 15 Se obtiene 7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 127-130°C, desc.

EM 544,9 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 200

8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 25 Se obtiene 8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 135-138°C, desc.

EM 544,9 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 201

4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 35 Se obtiene 4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 170-173°C.

EM (M+H)⁺ 550,2.

40

Ejemplo 202

4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 45 Se obtiene 4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 220-227°C.

EM (M+H)⁺ 546,2.

50

Ejemplo 203

4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 55 Se obtiene 4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 218-235°C.

EM (M+H)⁺ 545,9.

60

Ejemplo 204

4-(2,4-cloro-5-metoxianilino)-7-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 65 Se obtiene 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 150-160°C.

EM (M+H)⁺ 566,7.

ES 2 281 372 T3

Ejemplo 205

4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

5 Se obtiene 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 237-242°C.

EM (M+H)⁺ 506,8.

10 Ejemplo 206

4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

15 Se obtiene 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 193-198°C. EM (M+H)⁺ 566,8.

Ejemplo 207

4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

20 Se obtiene 4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 205-235°C.

EM (M+H)⁺ 546,8.

25 Ejemplo 208

4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

30 Se obtiene 4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 210-215°C.

EM (M+H)⁺ 546,8.

35 Ejemplo 209

4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

40 Se obtiene 4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 204-214°C.

EM (M+H)⁺ 536,8.

Ejemplo 210

45 *4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo*

Se obtiene 4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 206-222°C.

50 EM (M+H)⁺ 537,1.

Ejemplo 211

4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

55 Se obtiene 4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 197-205°C.

EM (M+H)⁺ 550,2.

60 Ejemplo 212

4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

65 Se obtiene 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 205-210°C.

EM (M+H)⁺ 506,8.

Ejemplo 213

4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 5 Se obtiene 4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido anaranjado, p.f. 190-194°C.

EM (M+H)⁺ 581,2.

10 Ejemplo 214

4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- 15 Se obtiene 4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 251-253°C.

EM (M+H)⁺ 581,3.

Ejemplo 215

20

4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

- Se obtiene 4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 240-241°C.

25

EM (M+H)⁺ 533.

Ejemplo 216

30

4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Se obtiene 4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 220-222°C.

35

EM (M+H)⁺ 533.

Ejemplo 217

40

4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Se obtiene 4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo.

45

Análisis de C₃₄H₃₁ClN₄O₄ · 0,3 H₂O

Calculado: C: 68,00; H: 5,30; N: 9,33

Encontrado: C: 67,67; H: 5,14; N: 9,29.

50

EM (M+H)⁺ 595,1.

Ejemplo 218

55

4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Se obtiene 4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo.

60

Análisis de C₃₄H₃₁ClN₄O₄ · 1,5 H₂O

Calculado: C: 65,64; H: 5,51; N: 9,01

Encontrado: C: 65,85; H: 5,28; N: 8,99.

65

EM (M+H)⁺ 595,1.

Ejemplo 219

8-(benciloxi)-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)amino]-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

5 Una mezcla de 8-benciloxi-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (11,4 g, 31,9 mmol) y oxicloruro de fósforo (147 g, 959 mmol) se calienta en condiciones de reflujo durante una hora. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora en vacío, para eliminar los compuestos volátiles. Se forma con cuidado una suspensión espesa del residuo en solución acuosa saturada, fría, de bicarbonato de sodio (500 ml). Los sólidos se recogen por filtración, se lavan a fondo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, 10 y se secan, para dar lugar a 11,7 gramos de 8-(benciloxi)-4-cloro-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo crudo en forma de sólido de color anaranjado claro.

Una mezcla de 8-(benciloxi)-4-cloro-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo (1,00 g, 2,7 mmol), 2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilina (560 mg, 3,2 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (240 mg, 0,26 mmol), dicitclohexilfos- 15 fino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (330 mg, 0,84 mmol) y K_3PO_4 (860 mg, 4,1 mmol) en 15 ml de éter dimetílico de etilenglicol se calienta a 80°C durante 3 horas. Se añade otro 5% de todos los reactivos y la mezcla se calienta a 80°C durante 2 horas, y después se enfría hasta la temperatura ambiente y se reparte entre bicarbonato de sodio acuoso y cloruro de metileno. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo, 1:1, da lugar a 500 mg (36%) de 8-(benciloxi)- 20 4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)amino]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p.f. 248-250°C, desc.

EM 514,2 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 220

4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)amino]-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 8-(benciloxi)-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)amino]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitri- 30 lo (1,88 g, 3,70 mmol) y 280 mg de Pd al 15% en carbono en una mezcla de 50 ml de cloruro de metileno y 70 ml de N,N-dimetilformamida se somete a hidrogenación a 50-40 psi durante 15 horas. La mezcla se filtra a través de Celite y se concentra en vacío hasta obtener un pequeño volumen. El sólido de color amarillo se recoge por filtración, para dar lugar a 1,50 g (95%) de 4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)amino]-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo, p.f. 239-242°C, desc.

35 EM 424,2 (M+H)⁺.

40

45

50

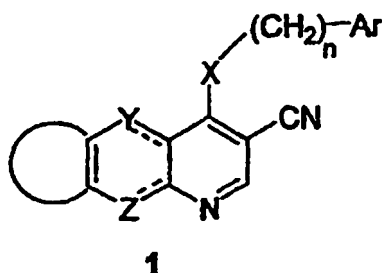
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula 1, que presenta la estructura:



en la que:

Ar es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilos de 1 a 6 átomos de carbono; o

Ar es un anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo; en el que el anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con uno(s) sustituyente(s) independientemente seleccionado(s) de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 3-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 4-10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino; o

Ar es un sistema de anillos arilo bicíclicos o heteroarilo bicíclicos de 8 a 12 átomos en el que el anillo heteroarilo bicíclico puede contener 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S, en el que el anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico puede estar opcionalmente mono-, di-, tri- o tetrasustituido con un(os) sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tiocarbonilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 3-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 4-10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:



A' es un anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo; en el que el anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono- o disustituido con un(os) sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo,

bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 3-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 4-10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto, alcanoioli de 1-6 átomos de carbono, alquenoili de 3-8 átomos de carbono, alquinoili de 3-8 átomos de carbono, carbamoli, N-alquilcarbamoli de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoli de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino;

T está sustituido en A' en un carbono, y es $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$, $-\text{SO}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}-$, $(\text{CH}_2)_m\text{SO}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2-$ o $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$;

L es un anillo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenioli de 2-6 átomos de carbono, alquinioli de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halometili, alcoximetili de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetili de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltioli de 1-6 átomos de carbono, hidroxi, trifluorometili, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonili de 2-7 átomos de carbono, alcanoioli de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenili, tiofenoxi, benzoili, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 3-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 4-10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto, alcanoioli de 1-6 átomos de carbono, alquenoili de 3-8 átomos de carbono, alquinoili de 3-8 átomos de carbono, carbamoli, N-alquilcarbamoli de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoli de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

L es un anillo heteroarili de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarili contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O, y S, y en el que el anillo heteroarili puede estar opcionalmente mono- o disustituido con un(os) sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tiocarbonili, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenioli de 2-6 átomos de carbono, alquinioli de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometili, alcoximetili de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetili de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltioli de 1-6 átomos de carbono, hidroxi, trifluorometili, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonili de 2-7 átomos de carbono, alcanoioli de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenili, tiofenoxi, benzoili, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 3-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 4-10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto, alcanoioli de 1-6 átomos de carbono, alquenoili de 3-8 átomos de carbono, carbamoli, N-alquilcarbamoli de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoli de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino;

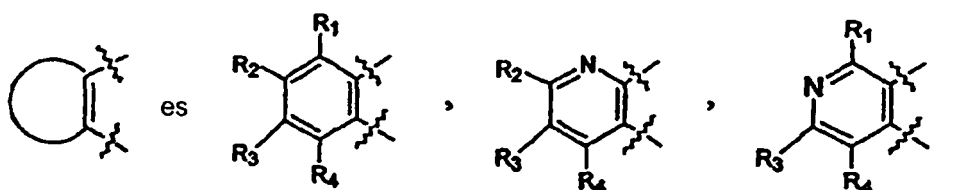
m es 0-3;

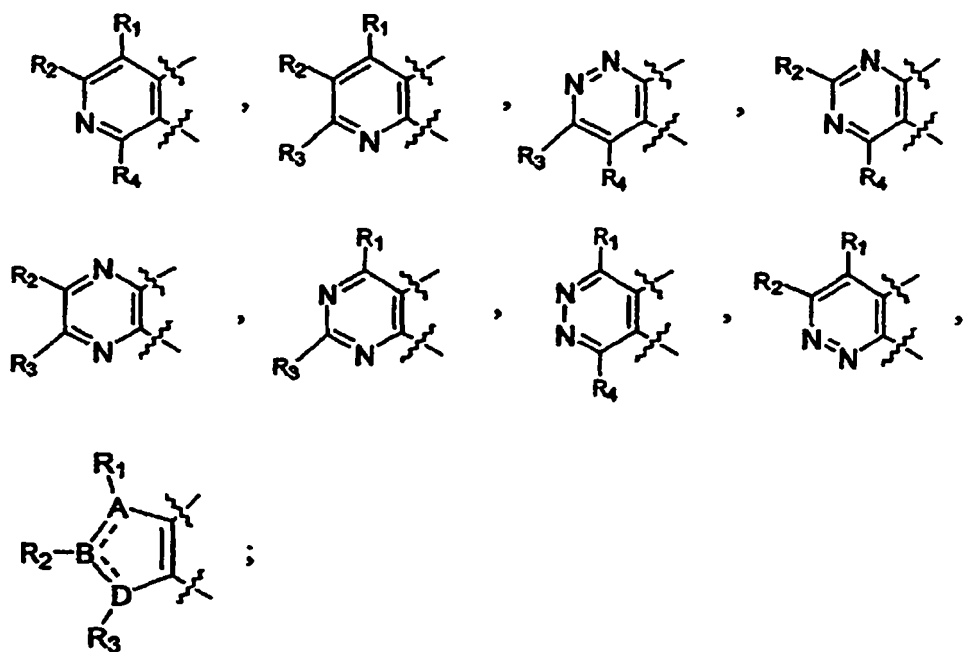
n es 0-1;

X es NH, O, S o NR;

R es alquilo de 1-6 átomos de carbono;

Y y Z son ambos carbono o N; siendo entonces la estructura de anillo de fórmula 1 un triciclo 5,6,6 ó 6,6,6 fusionado; o uno de Y y Z es N, O o S, y el otro es un enlace entre los dos anillos de los extremos; siendo la estructura de anillos de fórmula 1 un triciclo 5,5,6 ó 6,5,6 fusionado; o uno de Y o Z es N y siendo el otro carbono; siendo entonces la estructura de anillos de fórmula 1 un triciclo 5,6,6 ó 6,6,6 fusionado;



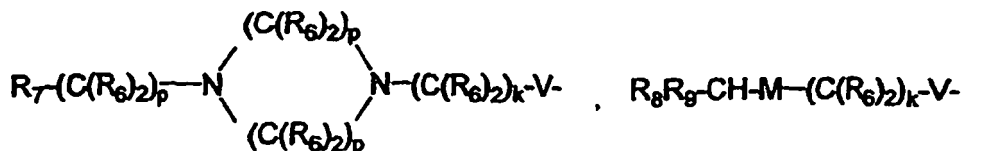


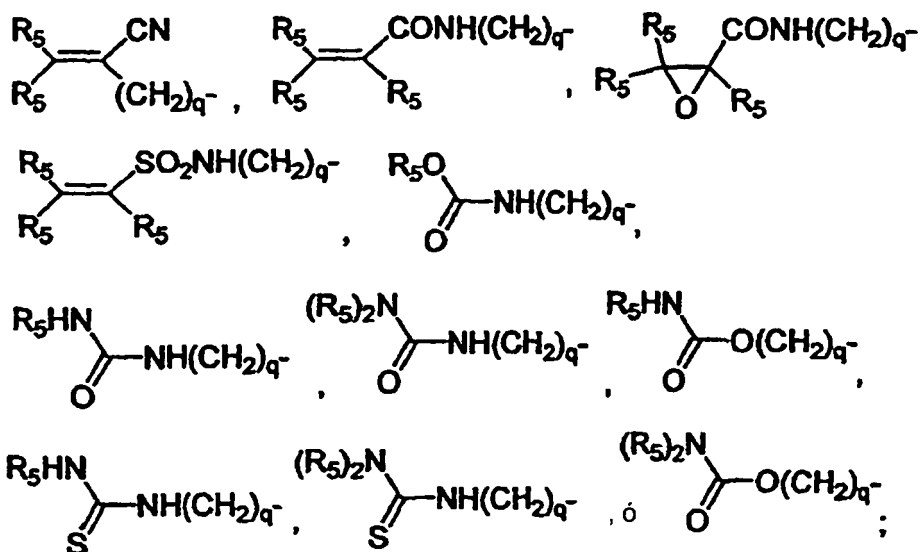
A y D son, cada uno independientemente, carbono, N, O, o S;

B es carbono o N;

la línea de puntos indica un enlace doble opcional;

R₁, R₂, R₃, y R₄ son, cada uno independientemente, ausentes, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, hidroxilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, mercapto, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoxilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanosilo de 2-7 átomos de carbono, alquenosilo de 3-7 átomos de carbono, N-alquil-N-alquencilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquencilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquencilamino de 1-6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2-7 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamilo, N-alquilcarbamilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamilo de 3-13 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, grupo alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, grupo alquenoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, grupo alquinoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, azido, benzilo, carboxialquilo de 2-7 carbonos, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono,





R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-6 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminoalquilo de 4-12 átomos de carbono, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo de 5-18 átomos de carbono, N,N-dicicloalquilaminoalquilo de 7-18 átomos de carbono, morfolino-N-alquilo en el que el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono, piperidino-N-alquilo en el que el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono, N-alquil-piperazino-N-alquilo en el que cada grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono, azacicloalquil-N-alquilo de 3-11 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxialquilo de 2-8 átomos de carbono, o fenilo;

V es $(CH_2)_m$, O, S, o NR_6 ;

R_7 es NR_6R_6 , OR_6 , J, $N(R_6)_3^+$ o $NR_6(OR_6)$;

M es NR_6 , O, S, $N-[(C(R_6)_2)_pNR_6R_6]$, o $N-[(C(R_6)_2)_pOR_6]$;

W es NR_6 , O, S, o es un enlace;

Het es un heterociclo seleccionado de entre el grupo constituido por morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-dióxido, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahydrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano-pirrol, y tetrahidropirano; en el que el heterociclo está opcionalmente mono- o disustituido en carbono o nitrógeno con R_6 ; opcionalmente mono- o disustituido en carbono con hidroxilo, $-N(R_6)_2$, o $-OR_6$; opcionalmente mono- o disustituido en carbono con los radicales monovalentes $-(C(R_6)_2)_sOR_6$ o $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$; u opcionalmente mono- o disustituido en un carbono saturado con radicales divalentes $=O$ o $-O(C(R_6)_2)_sO-$;

Ph es un anillo fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido con halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, ciano, azido, halometilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, mercapto, mercaptometilo, $-N(R_6)_2$, $-OR_6$, $-(C(R_6)_2)_sOR_6$, $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ o $-(C(R_6)_2)_kHet$;

R_6 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1-6 átomos de carbono, alcanofilo de 2-7 átomos de carbono, carba-moilalquilo de 2-7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, hidroxicicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, o carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono; o

R_6 es fenilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcánoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzofilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcánolamino de 1-6 átomos de carbono o alquilo de 1-6 átomos de carbono;

R_8 y R_9 son, cada uno independientemente, $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$, y $-(C(R_6)_2)_rOR_6$;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

g = 1-6;

k = 0-4;

5 p = 2-4;

q = 0-4;

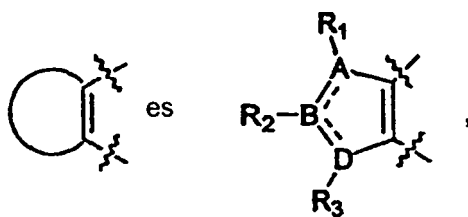
r = 1-4;

10 s = 1-6;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

15 con la condición de que cuando

20



25

por lo menos uno de los enlaces entre A y B o B y D debe ser un enlace doble, siendo el otro un enlace simple;

por lo menos uno de entre A, B, y D no es carbono;

30

sólo uno de A, B, o D puede ser O o S;

cuando A, B, o D es O o S, los átomos adyacentes deben ser carbono;

35

con la condición de que cuando R₅ está unido a un átomo de nitrógeno, las estructuras resultantes no incluyen radicales -N-C-N- o -O-C-N-; y cuando R₅ está unido a un átomo de oxígeno, las estructuras resultantes no incluyen un radical -N-C-O-;

40

con la condición de que cuando R₆ es alquénilo de 2-7 átomos de carbono o alquinilo de 2-7 átomos de carbono, las fracciones alquénilo o alquinilo están unidas a un átomo de nitrógeno o de oxígeno por medio de un átomo de carbono saturado en la cadena de alquénilo o alquinilo;

con la condición de que cuando V es NR₆ y R₇ es NR₆R₆, N(R₆)₃⁺ o NR₆(OR₆), entonces g = 2-6;

con la condición de que cuando M es O o S y R₇ es OR₆, entonces p = 1-4;

45

con la condición de que cuando V es NR₆, O, S, entonces k = 2-4;

con la condición de que cuando V es O o S y M o W es O o S, entonces k = 1-4;

50

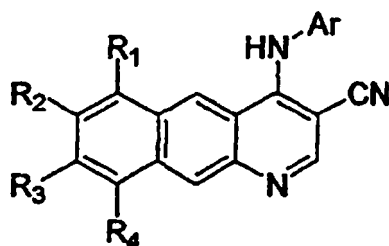
con la condición de que cuando W no es un enlace con Het unido por medio de un átomo de nitrógeno, entonces q = 2-4; y

con la condición final de que cuando W es un enlace con Het unido por medio de un átomo de nitrógeno y V es O o NR₆ o S, entonces k = 2-4.

55

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:

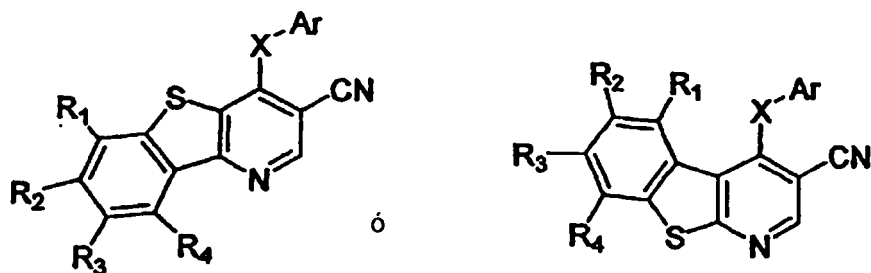
60



65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:

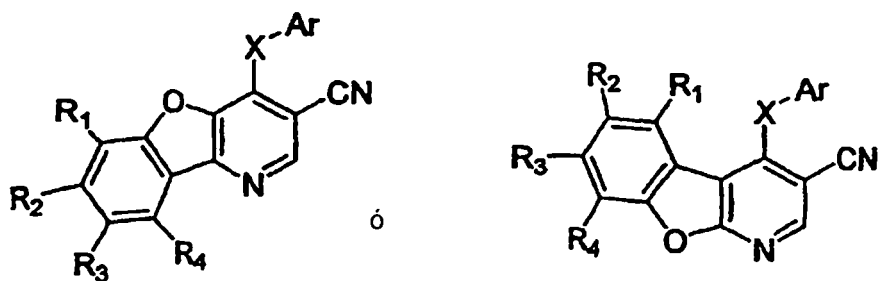


en la que

X se selecciona de entre NH, azufre u oxígeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:

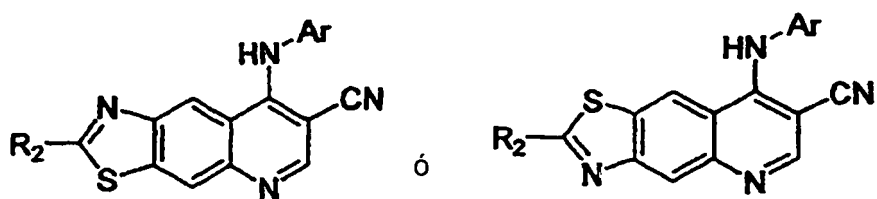


en la que

X se selecciona de entre NH, azufre u oxígeno;

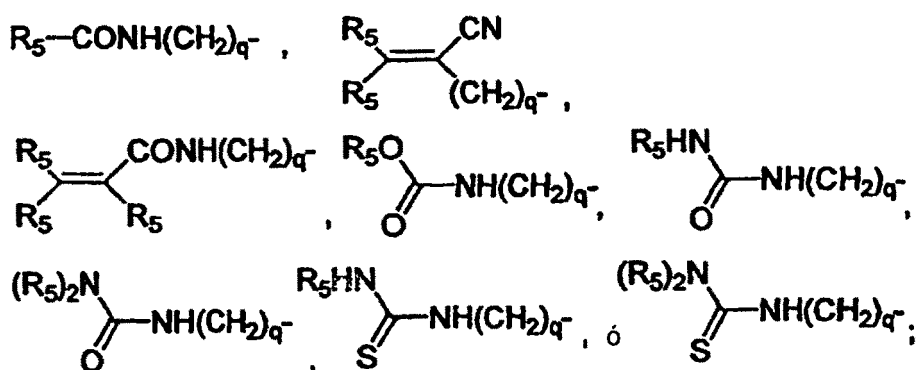
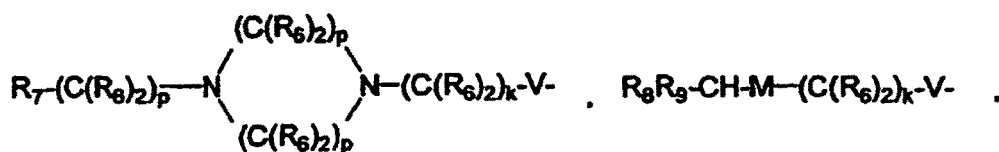
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



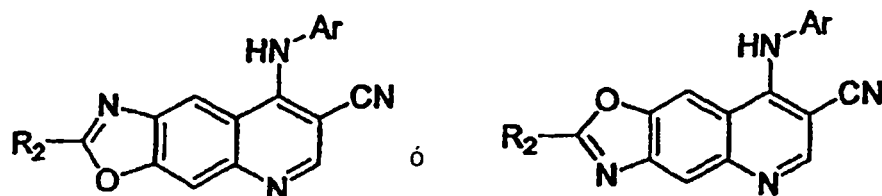
en la que

R₂ es hidrógeno, amino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquil-sulfinilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonylo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono,

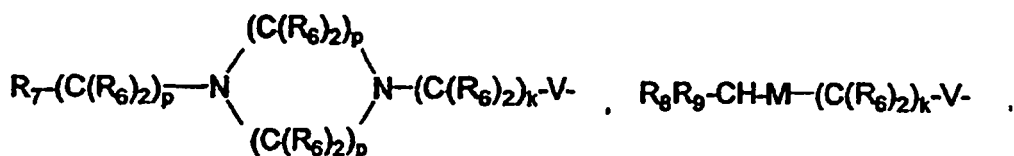


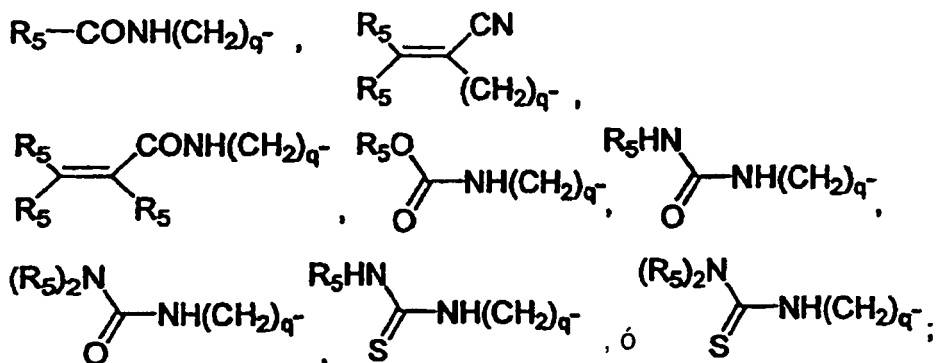
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



R₂ es hidrógeno, amino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfino de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, alcanoiilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-7 átomos de carbono, alquinoilo de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono,

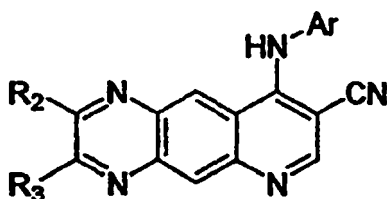




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R_2 es hidrógeno.

8. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:

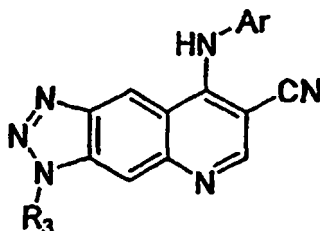


en la que

R_2 y R_3 son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:

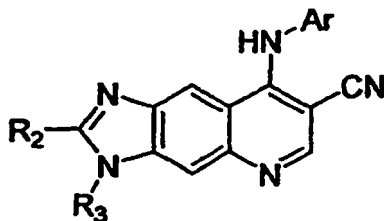


en la que

R_3 es hidrógeno;

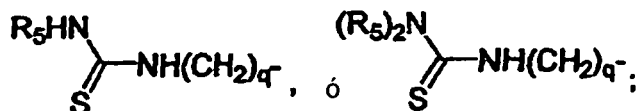
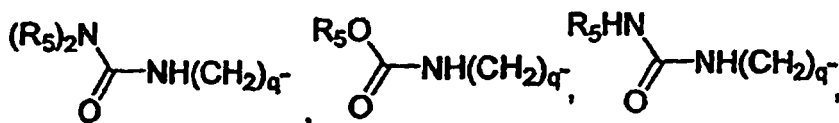
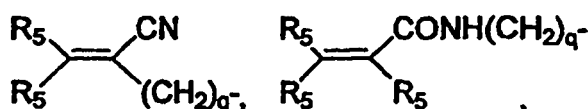
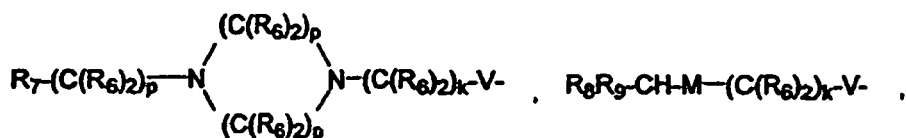
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:

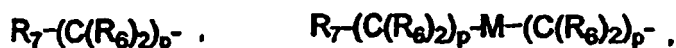
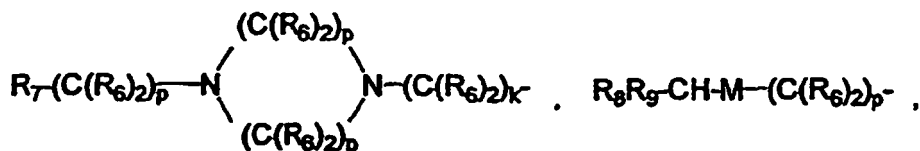


en la que

R_2 es hidrógeno, amino, hidroxiamino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiolo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, N-alquil-N-alquenalilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenalilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, benzilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, alcanoiolo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono,

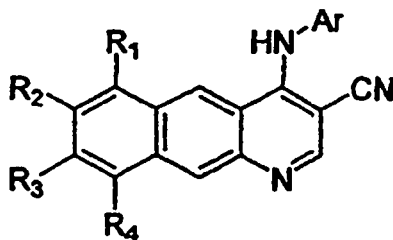


R₃ es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 2-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



en la que

Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, benzoilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

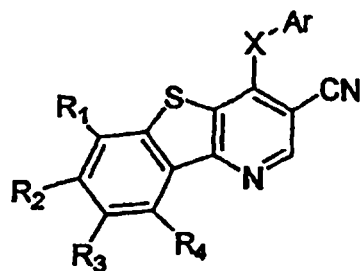
Ar es el radical:



R₁ y R₄ son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



en la que

Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcaniloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:

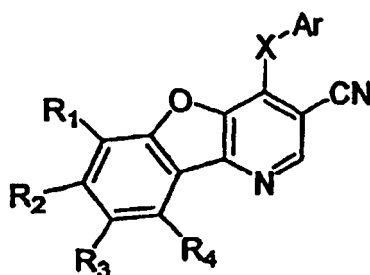


R₄ es hidrógeno, y

uno o dos de los sustituyentes R₁, R₂ y R₃ son como se ha definido anteriormente, siendo el resto hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



en la que

Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcaniloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoílo de 2-7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoílo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:

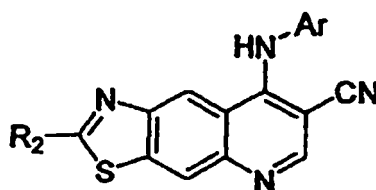


R₄ es hidrógeno, y

uno o dos de los sustituyentes R₁, R₂ y R₃ son como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, siendo el resto hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



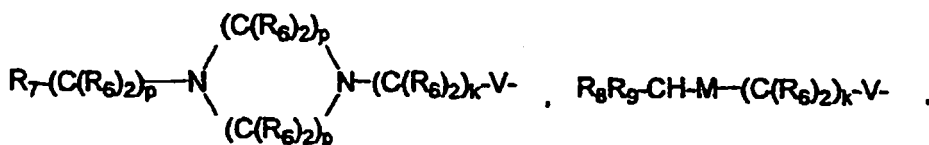
en la que

Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiilo de 2-7 átomos de carbono, benzoilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoiilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, alquinoilo de 3-8 átomos de carbono, carbamilo, N-alquilcarbamilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamilo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:



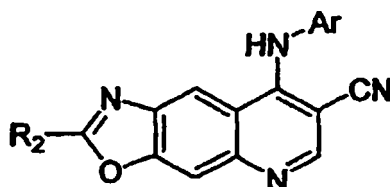
R₂ es hidrógeno, amino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, alquinoilo de 3-8 átomos de carbono, N-alquilcarbamilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamilo de 3-13 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, alcanoiilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 3-8 átomos de carbono, alquinoilo de 3-8 átomos de carbono, carbamilo, N-alquilcarbamilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamilo de 3-13 átomos de carbono,





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



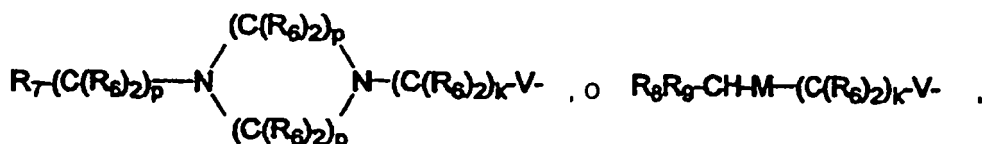
en la que

Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, benzoilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:



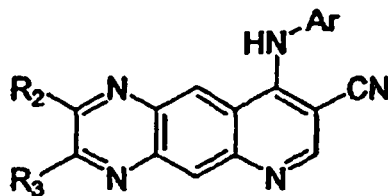
R₂ es hidrógeno, amino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcocarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Compuesto según la reivindicación 15, en el que R₂ es hidrógeno.

17. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



en la que

Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquínilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, benzoilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

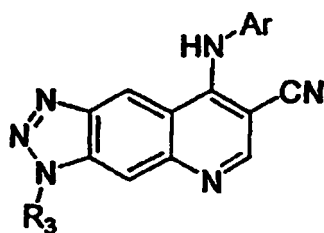
Ar es el radical:



R₂ y R₃ son hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



en la que

Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquínilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, benzoilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

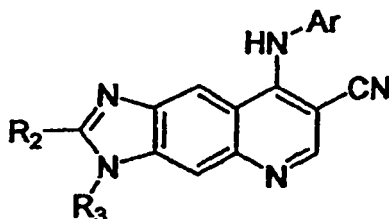
Ar es el radical:



R₃ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



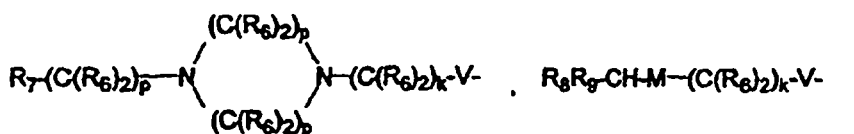
en la que

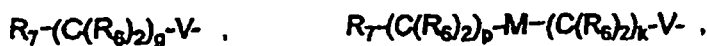
Ar es un anillo fenilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, benzoilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2-12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, y benzoilamino; o

Ar es el radical:

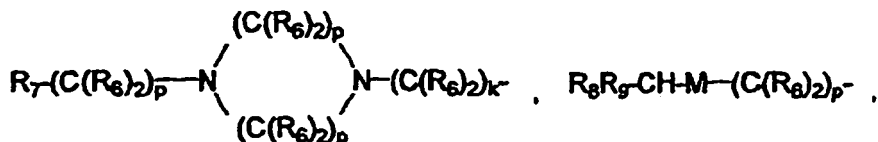


R₂ es hidrógeno, amino, hidroxiamino, trifluorometilo, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquensulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquinsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, ciano, carboxi, alcocarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, N-alquil-N-alquenoilamino de 4 a 12 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquilnoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono, N,N-dialquenoilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilcarbamoilo de 3-13 átomos de carbono,





R₃ es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, hidroalquilo de 2-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 2-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

- a) 4-(4-fenoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- b) 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- c) 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanolino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- d) 7,8-dimetoxi-4-(4-fenoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- e) 4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanolino)-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- f) 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- g) 4-(2,4-dicloroanilino)-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- h) 4-(2,4-dicloroanilino)-7,8-dihidroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- i) 8-(3,4,5-trimetoxianilino)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- j) 9-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanolino)pirido[2,3-g]quinoxalina-8-carbonitrilo,
- k) 8-(5-metoxi-2-metilanolino)-2-{[2-(4-morfolinil)etil]amino}imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- l) 2-{[2-(4-morfolinil)etil]amino}-8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- m) 2-amino-8-(4-fenoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- n) 8-(3-bromo-fenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- o) 8-(2-bromo-4-clorofenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- p) 8-(2-bromo-4-cloro-5-metoxifenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- q) 8-(2-cloro-5-metoxifenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,

ES 2 281 372 T3

	r)	8-(3-hidroxi-4-metilfenilamino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
	s)	8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
5	t)	8-(4-fenoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
	u)	2-(clorometil)-8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
10	v)	2-(4-morfolinilmetil)-8-(3,4,5-trimetoxianilino)imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
	w)	8-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-3-[2-(4-morfolinil)etil]-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
15	x)	3-[2-(4-morfolinil)etil]-8-(4-fenoxianilino)-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
	y)	8-[(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenil)amino]-tiazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
	z)	4-(3-bromofenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
20	aa)	4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	bb)	4-(2,4-diclorofenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
25	cc)	4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	dd)	4-(4-fenoxifenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	ee)	4-(3-hidroxi-4-metilfenilamino)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
30	ff)	4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)benzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	gg)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
35	hh)	8-amino-4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	ii)	4-(3-bromoanilino)-6-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	jj)	6-amino-4-(3-bromoanilino)[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
40	kk)	4-(3-bromofenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	ll)	4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
45	mm)	4-(3-hidroxi-4-metilfenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	nn)	4-(4-fenoxifenilamino)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	oo)	4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)benzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
50	pp)	4-(2,4-dicloroanilino)-8-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	qq)	4-(3-bromoanilino)-8-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
55	rr)	8-amino-4-(3-bromoanilino)[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
	ss)	N-[4-(3-bromoanilino)-3-ciano[1]benzotieno[3,2-b]piridin-8-il]acrilamida,
	tt)	N-[4-(3-bromoanilino)-3-ciano[1]benzotieno[3,2-b]piridin-6-il]acrilamida,
60	uu)	4-(2,4-dicloroanilino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	vv)	4-(2,4-dicloroanilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	ww)	4-(2,4-dicloroanilino)-7-hidroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
65	xx)	4-(2,4-dicloroanilino)-8-hidroxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,

ES 2 281 372 T3

	yy)	4-(2,4-dicloroanilino)-7-[2-(dimetilamino)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	zz)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-7-metoxi-8-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
5	aaa)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	bbb)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
10	ccc)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	ddd)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
15	eee)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-(cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	fff)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
20	ggg)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	hhh)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
25	iii)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	jjj)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
30	kkk)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilnilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	lll)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
35	mmm)	8-(2-cloroetoxi)-4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
40	nnn)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	ooo)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-8-(3-cloropropoxi)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
45	ppp)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(3-morfolin-4-il-propoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	qqq)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
50	rrr)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	sss)	4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)fenilamino]-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
55	ttt)	4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
60	uuu)	8-(3-cloropropoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	vvv)	4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(3-morfolin-4-il-propoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
65	www)	4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,

ES 2 281 372 T3

	xxx)	4-(2,4-dicloro-5-metoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
5	yyy)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
	zzz)	8-(2-cloroetoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
10	aaaa)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
	bbbb)	8-(2-cloroetoxi)-4-{3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]anilino}-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
15	cccc)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
	dddd)	4-{3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]anilino}-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
20	eeee)	4-(2,4-dicloroanilino)-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
	ffff)	8-(2-cloroetoxi)-4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-etoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
25	gggg)	8-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	hhhh)	7-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
30	iiii)	8-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	jjjj)	7-(2-cloroetoxi)-4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
35	kkkk)	7-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	llll)	8-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
40	mmmm)	4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-7-(2-cloroetoxi)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	nnnn)	4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-8-(2-cloroetoxi)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
45	oooo)	7-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	pppp)	8-(2-cloroetoxi)-4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
50	qqqq)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-8-etoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	rrrr)	4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilanilino)-7-etoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
55	ssss)	Éster etílico del ácido ({2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-8-etoxibenzo[g]quinolina-7-iloxi]-etil}-etoxicarbonilmetil-amino)-acético,
	tttt)	Éster etílico del ácido ({2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-7-etoxibenzo[g]quinolina-8-iloxi]-etil}-etoxicarbonilmetilamino)-acético,
60	uuuu)	2-(carbamoilmetil-{2-[4-(4-cloro-5-metoxi-2-metilfenilamino)-3-ciano-7-etoxibenzo[g]quinolin-8-iloxi]-etil}-amino)-acetamida,
	vvvv)	4-(2,4-dicloroanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
65	wwwv)	4-(2,4-dicloroanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,

ES 2 281 372 T3

	xxxx)	8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
5	yyyy)	7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	zzzz)	7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
10	aaaaa)	8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4-(3,4,5-trimetoxianilino)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	bbbbb)	4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
15	ccccc)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	ddddd)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
20	eeeee)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	fffff)	4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
25	ggggg)	4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-8-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	hhhhh)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
30	iiiiii)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilanilino)-7-metoxi-8-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
35	jjjjj)	4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	kkkkk)	4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
40	lllll)	4-(2-cloro-4-fluoro-5-metoxianilino)-7-metoxi-8-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	mmmmm)	4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-8-metoxi-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
45	nnnnn)	4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	ooooo)	4-(3-cloro-4-fenoxifenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
50	ppppp)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
55	qqqqq)	4-(2-cloro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	rrrrr)	4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-8-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
60	sssss)	4-(4-benciloxi-3-clorofenilamino)-7-metoxi-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
	ttttt)	8-(benciloxi)-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)amino]-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
65	uuuuu)	4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)amino]-8-hidroxi-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 281 372 T3

21. Compuesto intermediario seleccionado de entre el grupo:

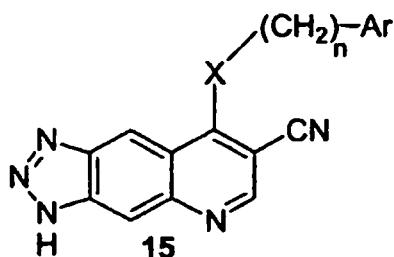
- a) 4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- 5 b) 4-clorobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- d) 7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- e) 4-cloro-7,8-dimetoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- 10 h) 8-oxo-5-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,8-dihidro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- i) 8-oxo-5,8-dihidro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- 15 j) 8-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- k) 2-amino-8-oxo-5-1{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,8-dihidroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- 20 l) 2-amino-8-oxo-5,8-dihidroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- m) 2-amino-8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- n) 8-oxo-5,8-dihidroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- 25 o) 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- p) 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolin-8-il(3,4,5-trimetoxifenil)formamida,
- 30 q) 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolin-8-il(4-fenoxifenil)formamida,
- t) 3-[2-(4-morfolinil)etil]-8-oxo-5,8-dihidro-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- u) 8-cloro-3-[2-(4-morfolinil)etil]-3H-imidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- 35 w) 8-hidroxi[1,3]tiazol[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo,
- y) 4-hidroxibenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- 40 z) 4-clorobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- aa) 4-hidroxi-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- bb) 4-cloro-8-nitrobenzo[4,5]tieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- 45 cc) 4-cloro-6-nitro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- ee) 4-hidroxibenzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- 50 ff) 4-clorobenzo[4,5]furo[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo,
- gg) 7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- hh) 8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- 55 ii) 4-cloro-7-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- jj) 4-cloro-8-metoxibenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- 60 oo) 8-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- pp) 7-(2-cloroetoxi)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- qq) 4-cloro-7-metoxi-8-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,
- 65 rr) 4-cloro-8-metoxi-7-(2-cloroetoxi)benzo[g]quinolina-3-carbonitrilo,

- ss) 7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
 tt) 4-cloro-7,8-dimetoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo,
 5 uu) 8-(2-cloroetoxi)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidrobenczo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo, y
 vv) 4-cloro-8-(2-cloroetoxi)-7-metoxibenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo.

22. Composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1.

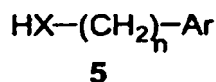
23. Procedimiento para:

a) la preparación de una 7-ciano-8-triazolo[4,5-g]quinolina de fórmula 15



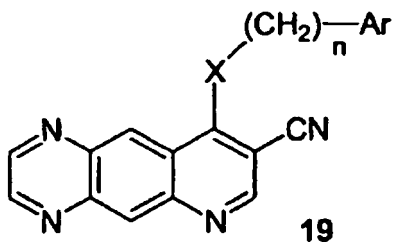
en la que Ar, X y n son como se ha definido en la reivindicación 1,

que comprende condensar la 7-ciano-8-clorotriazolo[4,5-g]quinolina correspondiente con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5,



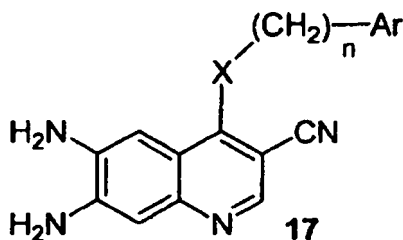
en la que Ar, X y n son como se ha definido en la reivindicación 1;

b) la preparación de un pirido[2,3-g]quinoxalina-8-carbonitrilo de fórmula 19



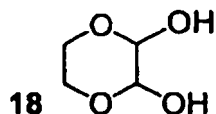
en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1,

que comprende hacer reaccionar la diamina de fórmula 17



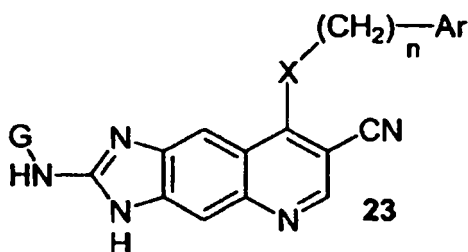
en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1,

con un 2,3-dihidroxi-1,4-dioxano de fórmula 18

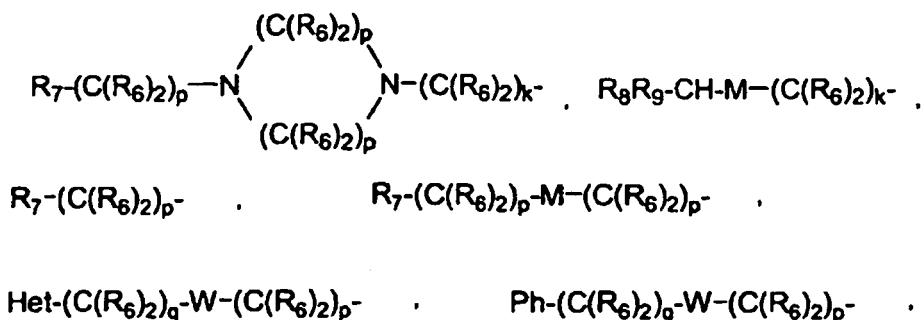


en un disolvente inerte tal como el metanol;

c) la preparación de una 2-amino-7-cianoimidazo[4,5-g]quinolina sustituida de fórmula 23

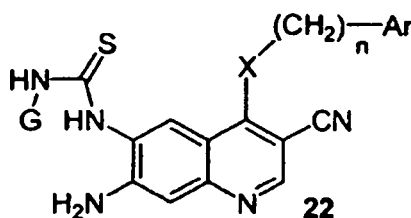
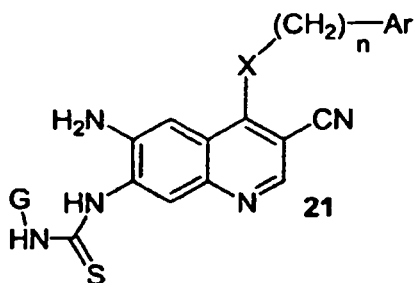


en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1 y G se selecciona de entre el grupo constituido por: alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 2-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo,



en los que R₆, R₇, R₈, R₉, M, W, Het, Ph, p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y g= 2-6 y k= 2-4;

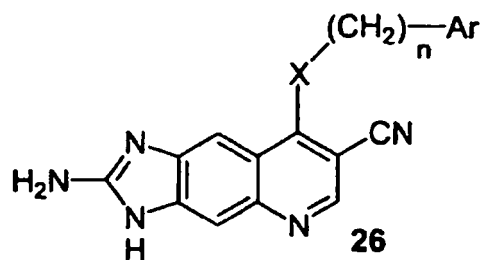
que comprende calentar una mezcla de las tioureas de Fórmula 21 y 22



en las que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1,

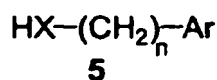
con óxido de mercurio (II) y una cantidad catalítica de azufre en un disolvente inerte tal como dioxano;

d) la preparación de una 7-ciano-imidazo[4,5-g]quinolina de Fórmula 26



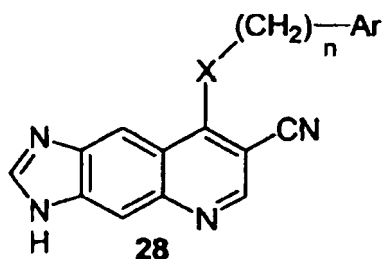
en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1,

que comprende condensar el 2-amino-8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo correspondiente con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5,



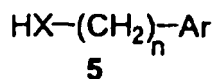
en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1,

e) la preparación de una 7-ciano-imidazo[4,5-g]quinolina de fórmula 28



en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1,

que comprende condensar el 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo correspondiente con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5,

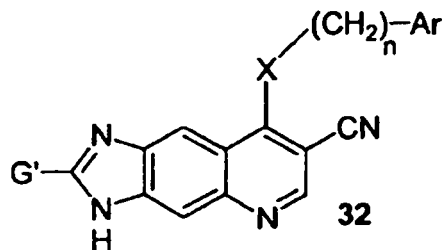


en el que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1;

f) la preparación de una 7-ciano-imidazo[4,5-g]quinolina de fórmula 28 como se ha definido anteriormente

- i) en la que X es nitrógeno, que comprende calentar la 7-cianoimidazo[4,5-g]quinolin-8-ilformamida correspondiente con carbonato de potasio en un disolvente tal como metanol o etanol, o
- ii) en la que X es oxígeno o azufre, que comprende someter a reflujo el compuesto de fórmula 17 en acetato de dietoximetilo;

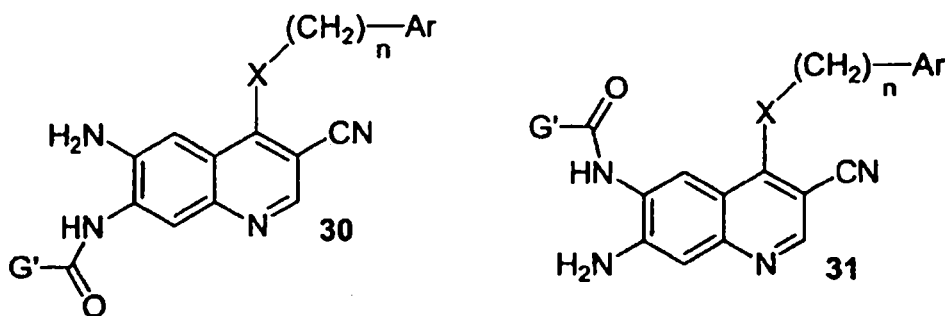
g) la preparación de una 7-ciano-imidazo[4,5-g]quinolina de Fórmula 32



en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1, y G' se selecciona de entre el grupo constituido por: hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, tiol, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenoxi; $R_7-(C(R_6)_2)_g$ -V-, $Ph-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_k-V$ -,

en los que g, k, q, R_6 , R_7 , V, W y Ph son como se ha definido anteriormente,

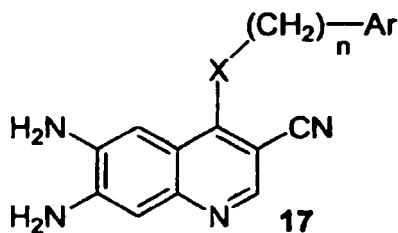
que comprende calentar una mezcla de los compuestos de Fórmula 30 y 31



en los que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1 y G' es como se ha definido anteriormente,

en ácido fórmico o en ácido acético;

o por conversión de un compuesto de Fórmula 17



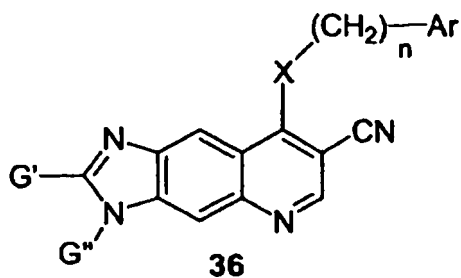
en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1,

por reacción con $G'-C(L')_3$,

en el que G' es como se ha definido anteriormente y L' es cloro, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, fenoxi, tiofenoxi o dimetilamina, o dos grupos L' pueden unirse para formar sustituyentes =S, =NH, =O o =Se,

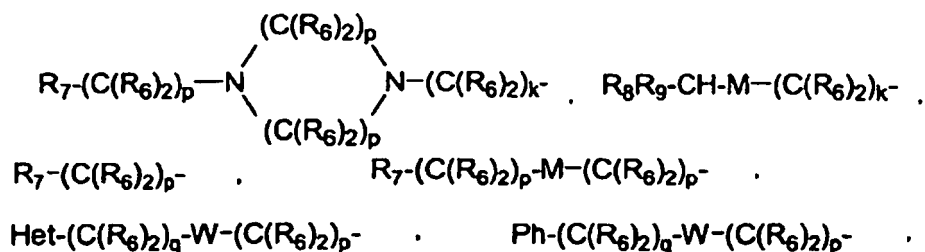
utilizando condiciones ácidas o condiciones de reacción básicas, o utilizando un disolvente altamente deshidratante, tal como ácido polifosfórico, o utilizando agentes tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o por calentamiento en un disolvente inerte;

h) la preparación de una 7-ciano-imidazo[4,5-g]quinolina de fórmula 36



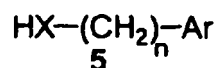
en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1, y G' es como se ha definido anteriormente,

G'' es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, hidroalquilo de 2-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 2-6 átomos de carbono, fenilo, bencilo,



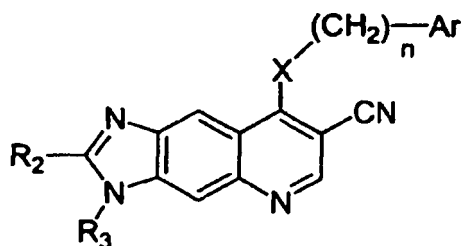
en los que R₆, R₇, R₈, R₉, M, W, Het, Ph, p y q son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, g= 2-6 y k = 2-4;

que comprende condensar el 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo correspondiente con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5,

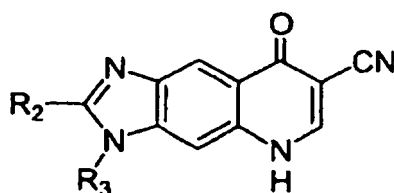


en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1;

i) la preparación de un compuesto de fórmula

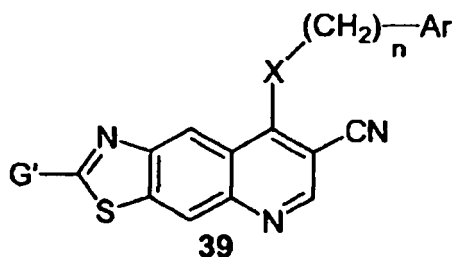


o un compuesto de fórmula



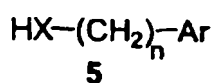
que comprende convertir un compuesto de fórmula 36 como se ha definido anteriormente, o su 8-cloroimidazo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo correspondiente, en el producto deseado que contiene R₂, R₃;

j) la preparación de una 7-cianotiazolo[4,5-g]quinolina de Fórmula 39



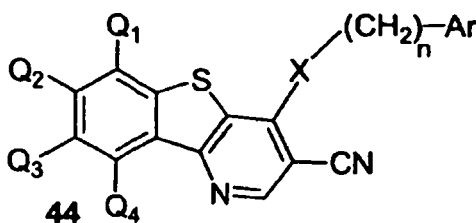
en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1, y G' es como se ha definido anteriormente,

que comprende condensar el 8-clorotiazolo[4,5-g]quinolina-7-carbonitrilo correspondiente con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5,



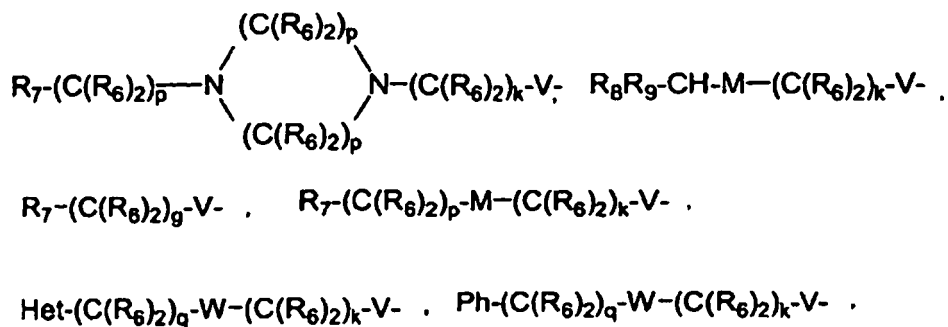
en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1;

k) la preparación de un compuesto de Fórmula 44



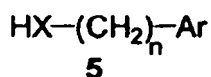
en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1;

en la que Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, hidroxiamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, mercapto, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, cicloalquiltio de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, ciano, nitro, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcánolo de 2-7 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquil-N-alquencilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquencilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono,



en los que V, R₆, R₇, R₈, R₉, M, W, Het, Ph, g, k, p y q son como se ha definido anteriormente,

que comprende condensar el 4-cloro[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo correspondiente con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5,

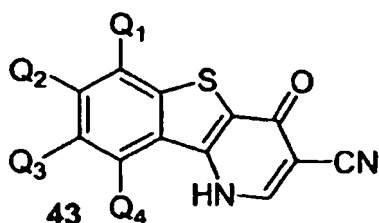


5

en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1;

l) la preparación de un compuesto de Fórmula 43

10



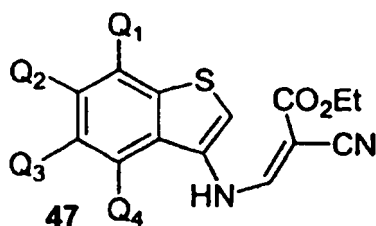
15

20

en la que Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ son como se ha definido anteriormente,

que comprende ciclar el intermediario de Fórmula 47

25



30

35

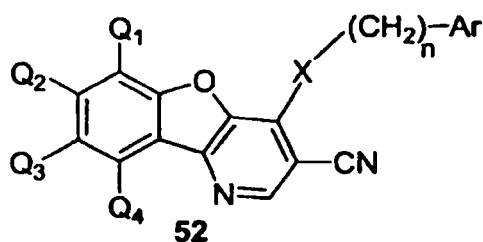
en la que Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ son como se ha definido anteriormente,

en éter bifenílico/difenílico 1:3 en condiciones de reflujo, para proporcionar los compuestos de Fórmula 43, o sus tautómeros de 4-hidroxil[1]benzotieno[3,2-b]piridina-3-carbonitrilos;

40

m) la preparación de un benzofuro[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo de Fórmula 52

45



50

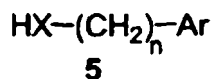
55

en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1;

en el que Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ son como se ha definido anteriormente,

que comprende condensar el 4-cloro[1]benzofuro[3,2-b]piridina-3-carbonitrilo correspondiente con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5

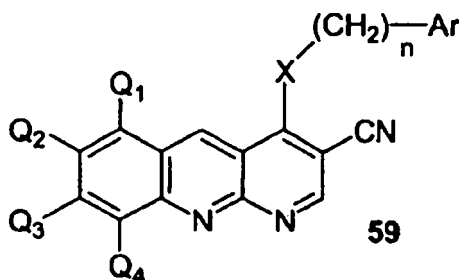
60



65

en la que Ar, X y n son como se ha definido en la reivindicación 1;

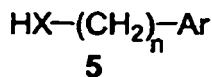
n) la preparación de benzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilos de Fórmula 59



en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1;

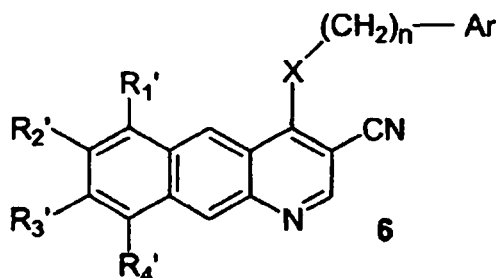
en la que Q_1 , Q_2 , Q_3 y Q_4 son como se ha definido anteriormente,

que comprende condensar el 4-clorobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrilo correspondiente con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5



en la que X, n y Ar son como se ha definido en la reivindicación 1;

o) la preparación de un compuesto de Fórmula 6

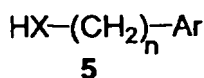


en la que R₁' , R₂' , R₃' y R₄' son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, hidroxiamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, mercapto, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alquenoilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoilo de 2-6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3-8 átomos de carbono, alquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, ciano, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoilo de 2-7 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, fenoxi, fenilo, tienfenoxi, bencilo, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, o dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, R₇-(C(R₆)₂)_n-V-, Ph-(C(R₆)₂)_n-W-(C(R₆)₂)_k-V-,

en los que V, R_6, R_7, W, Ph, g, k y q son como se ha definido en la reivindicación 1,

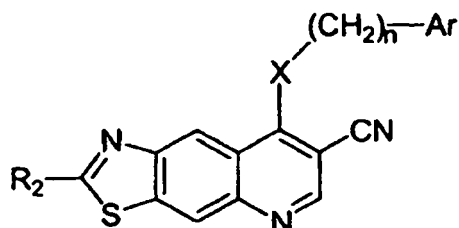
y Ar, X y n son como se ha definido en la reivindicación 1,

que comprende condensar la 4-cloro-3-ciano-benzo[g]quinolina correspondiente con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol, o alcohol de Fórmula 5



en la que X , n y Ar son como se ha definido anteriormente;

p) la preparación de un compuesto de fórmula



5

10

15

en el que R_2 es como se ha definido en la reivindicación 1,

que comprende convertir un compuesto de fórmula 39 como se ha definido anteriormente, en el producto que contiene R_2 deseado;

20

o

q) convertir un compuesto de fórmula 44, 52 ó 59 como se ha definido anteriormente, en el compuesto que contiene R_1 , R_2 , R_3 y R_4 correspondiente convirtiendo Q_1 , Q_2 , Q_3 y Q_4 en los R_1 , R_2 , R_3 o R_4 deseados mediante una técnica convencional conocida.

25

24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su utilización como medicamento.

30

25. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la preparación de un medicamento para el tratamiento, la inhibición o la erradicación de pólipos del colon, enfermedad poliquística renal, o una neoplasia seleccionada de entre el grupo constituido por mama, riñón, vejiga, boca, laringe, esófago, estómago, colon, ovario, pulmón, páncreas, hígado, próstata y piel.

35

40

45

50

55

60

65