Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

00 90990

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00090990 00000000 Folios: 328
Fecha 0000: 2000-11-28 17:21:09
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PERMANE
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): WAYNE ERNEST BARTH, MICHAEL JOSEPH LUZZIO, JOSEPH PETER LYSSIKATOS.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: NUEVOS DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL UTILES COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS.

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	Noviembre 30, 1999	60/168,217

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/4184 // 31/47

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto**	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☒
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00000990 00000003 Folios: 599
Fecha (AMD): 2000-11-28 17:21:09
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,709
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3118627	12,160,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, PISO 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400 / 570-0010
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

4

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : "NUEVOS DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL UTILES COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS".
Sólicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santa fe de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor **CARLOS R. OLARTE,** identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional No. 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,

ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

5

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

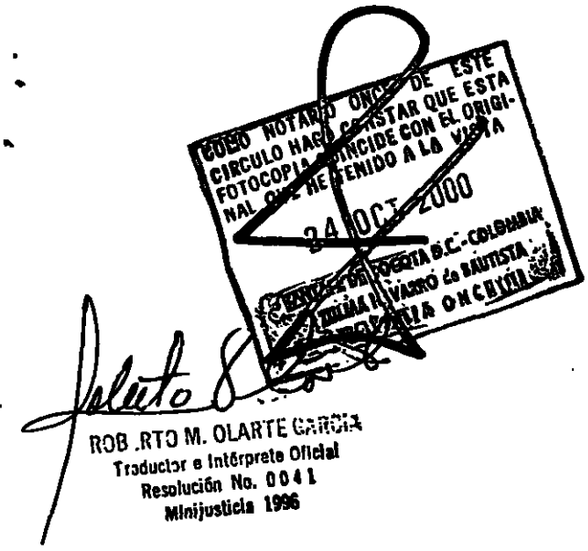
Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.**
A los 8 días del mes de Octubre de 1997

NOTARIO ... ESTE ... QUE ESTA ... CON EL ORIGI... A LA VISTA ... OCT 20...
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998



ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

7

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al despacho se exhibieron y que menciono específicamente con indicación de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.



8

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.**21320**

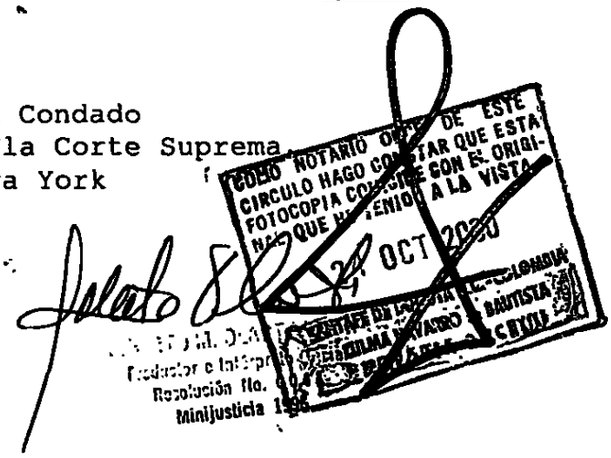
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA,** Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COTEJO NOTARIO ... DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA ... CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE ME HA SIDO PRESENTADO A LA VISTA
24 OCT 2000
... COLOMBIA

10

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A :

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 14881

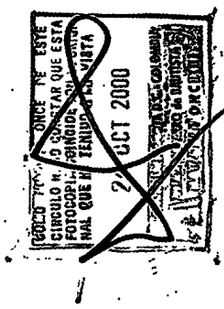
Federico Mo[illegible]
Cónsul de Colombia

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

NOTARIO PUBLICO DE ESTE ESTADO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 OCT 2000

COLOMBIA



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
065918
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 9:15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



11

≠

York
ew York, } ss

21320

Form 1

NORMAN GOODMAN County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of
and for the County of New York, a Court of Record having by law a seal,
) HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

subscribed to the annexed affidavit, deposition certificate of acknowledgment or proof was at the
the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and
t as such that pursuant to law a commission or a certificate of his official character with his
nature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath he
orized to take the same, that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC
red the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and
such signature is genuine.

WITNESS WHEREOF I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 2 1991

0

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

COPIA NOTARIAL ONCE
CIRCULO HAGA CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA CONCUERDE CON EL ORIGI
NAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 OCT 2000

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1466
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

12

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comercia-
les, cambios de dirección, continua atras.
a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre de 1997

State of New York
County of New York

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997.

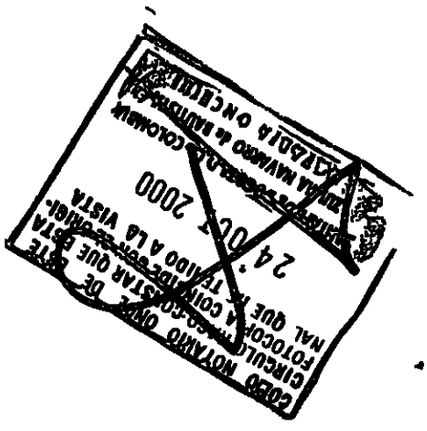
JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

COUNTY CLERK

REGIO NOTARIAL DE ESTE DESPACHO HACE CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE HA TENIDO A LA VISTA

✱ Continuación

Registro de Patentes de Invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 286-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

13 £

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

19 97 , the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing docuemnt as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is given within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor ha in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated 24 February 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97 ,el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que esta es legitima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público

PATENTES Y MARCAS
C/ [illegible], 113
Teléf. 519 53 00 - MADRID

14

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

21 de junio de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/168,217

FECHA DE PRESENTACION: 30 de noviembre de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

L. EDELEN

Oficial de certificaciones

PATENTES Y MODELOS
MADRID

15

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b)(2).

Correo Urgente EL163964763US N° de Archivo PC10608 Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Lyssikatos	Joseph	P.	Sales Ferry, CT

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL ÚTILES COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

X Descripción, 45
X Reivindicaciones, 8 Núm Páginas 26
_ Dibujos Núm. hojas
X Otros (especificar) Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

_ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional — IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL ($) $150

X El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

X No

_ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
E. Victor Donahue

FECHA 30/11/99
N° DE REGISTRO 35,492
(si procede)

_ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

PAT... MADRID

16

PC10608
Presentado el 30 de noviembre de 1999
Correo Urgente EL163964763 US

Certificado de Correo Urgente según 37 CFR 1.10

El abajo firmante certifica por la presente que los documentos adjuntos indicados se depositaron este día en el Servicio Postal de los Estados Unidos como Correo Urgente, Post Office to Addresse, habiendo pagado previamente el franqueo, en un sobre con la **Etiqueta de Correo Urgente EL163964763 US**, dirigido al Interventor Adjunto para Patentes, Apartado de Correos de Solicitudes Provisionales, Washington, DC 20231.

Portada de la Solicitud Provisional (por duplicado)/autorización de cargo en Cuenta de Depósitos.

Solicitud de Patente Provisional (54 páginas): como Memoria Descriptiva (45 páginas); Reivindicaciones (8 páginas); Resumen (1 página).

Devolver Acuse de Recibo

Fecha: 30 de noviembre de 1999

E. Victor Donahue
No. Reg. 35.492
Mandatario para Solicitantes

Pfizer, Inc., Departamento Legal
235 E. calle 42°, Piso 20
Nueva York, NY 10017-5755
(212) 733-2739

PATENTES MARCAS
ING. [illegible] SAN
[illegible], 113
Telef. [illegible] MADRID

Correo Urgente EL 163964763 Estados Unidos de América
Caso del Mandatario No. PC10608
Solicitada en Estados Unidos de América el 30-11-1999

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL ÚTILES COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son útiles en el tratamiento de estados de enfermedad caracterizados por una proliferación celular inapropiada. Aunque la proliferación celular es esencial para el crecimiento y mantenimiento de los animales, existen numerosos estados de enfermedad en los que la proliferación se regula de forma inapropiada y se produce una hiperproliferación. Por lo tanto, la presente invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y a nuevas composiciones farmacéuticas eficaces a este respecto. Los nuevos compuestos de la invención tienen un interés particular en el tratamiento del cáncer.

Acontecimientos Publicados

El desarrollo de las células cancerígenas es un proceso de múltiples etapas. Típicamente, los genes que son responsables del control apropiado del crecimiento celular se alteran o se pierden a lo largo del tiempo, o ellos mismos se someten a una regulación incorrecta. Se dice que las células cancerígenas se han transformado malignamente, es decir, han adquirido la capacidad de invadir otros tejidos

PATRICIA [illegible] MORENO
ING [illegible]
[illegible] MADRID
Telef. [illegible]

(metástasis) y proliferan sin restricción por los mecanismos de control normales. Dependiendo del tipo celular de origen, la células cancerígenas pueden formar un tumor sólido (por ejemplo, un carcinoma o sarcoma), o circular en la corriente sanguínea (leucemias de células sanguíneas).

Generalmente, el crecimiento de tumores sólidos depende del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que penetran en la masa celular en crecimiento, proporcionando así a las células malignas un suministro óptimo de nutrientes, oxígeno y similares. Este proceso (angiogénesis) es facilitado por factores del crecimiento celular (proteínas de señalización semejantes a hormonas) que son secretados por células no malignas y/o por las propias células tumorales. Aunque la angiogénesis normalmente se asocia con el crecimiento, la regeneración de tejidos y la reparación de heridas, representa una característica clave de la biología de los tumores y también contribuye a la patología de ciertos estados de enfermedad no malignos (tales como psoriasis) que también se caracterizan por una proliferación celular inapropiada.

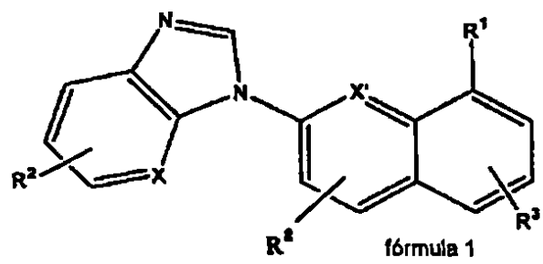
Existen numerosos procedimientos para el tratamiento de estados de enfermedad caracterizados por una proliferación celular excesiva (o inapropiada de otra forma). A este respecto, se dirige la atención a los documentos WO95/23141, WO97/13771 y WO96/40142.

PATENTES MORENO
ING
C
Telél. 5
MADRID

Así pues, el control de la proliferación celular inapropiada sigue siendo un reto importante en la medicina, y no puede negarse la necesidad de nuevos procedimientos y nuevos agentes farmacéuticos eficaces a este respecto. La presente invención proporciona tales nuevos compuestos farmacéuticos, que son de un interés particular y adicional, ya que pueden producir efectos anti-proliferativos a través de más de un mecanismo, posiblemente incluyendo más de un mecanismo al mismo tiempo.

Sumario de la Invención

Por consiguiente, se proporcionan compuestos de acuerdo con la fórmula I,



fórmula 1

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

cada uno de X y X' es, independientemente, CH o N, y

R^1, R^2, R^3 y R^8 se seleccionan como se indica más adelante.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de los nuevos compuestos descritos en este documento. Los compuestos de la

PATENTES SERRA MORENO
MADRID

invención incluyen sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos y se formulan con vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración terapéutica.

Las composiciones farmacéuticas resultantes pueden comprender además uno o más agentes adicionales que modulan el sistema inmune de los mamíferos, que actúan como agentes anti-tumorales o que actúan, por ejemplo, como agentes anti-inflamatorios; o los compuestos de la invención pueden administrarse por separado respecto de tales agentes adicionales como parte de un programa terapéutico.

También se proporcionan procedimientos para el tratamiento o la prevención de trastornos hiperproliferativos seleccionados entre las siguientes categorías de enfermedades (que no son mutuamente excluyentes):

(i) en una realización, se proprociona el tratamiento para el cáncer, tal como el cáncer de pulmón, el cáncer de huesos, el cáncer pancreático, el cáncer de piel, el cáncer cerebral, el cáncer de la cabeza y cuello, el melanoma cutáneo o intraocular, el cáncer epidermoide, el cáncer de útero, el cáncer de ovarios, el cáncer rectal, el cáncer de la región anal, el cáncer de estómago, el cáncer de colon, el cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de

PATENTES WEGO MORENO
Tel. MADRID

la vagina o carcinoma de la vulva, y cáncer de ovarios), la enfermedad de Hodgkin, cánceres de células escamosas, el cáncer de esófago, el cáncer del intestino delgado, el cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, el cáncer de tiroides, de paratiroides o de las glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, el cáncer de uretra, el cáncer de pene, el cáncer de próstata, la leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, el cáncer de vegiga, el cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal), hemangioma, glioma, sarcoma de Kaposi o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, gliomas del tallo cerebral, adenomas de la pituitaria y otros tumores del cerebro);

(ii) en otra realización, se proporciona un tratamiento para una enfermedad hiperproliferativa no cancerosa, o para una afección a la que contribuye una hiperproliferación no cancerosa, tal como la hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), la hipertrofia prostática benigna (BPH), el eccema y la esclerodermia;

(iii) en otra realización, se proprociona un tratamiento para la pancreatitis;

(iv) en otra realización, se proprociona un tratamiento para enfermedades renales (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la

PATENTES MORENO
MADRID

diabetes);

(v) en otra realización, la invención también proporciona un procedimiento para impedir la implantación de blastocitos en mamíferos (es decir, con fines anticonceptivos); y

(vi) en una realización preferida de la invención, se proporciona un procedimiento para tratar un estado de enfermedad al que puede contribuir la vasculogénesis o la angiogénesis, por ejemplo, para el tratamiento de cualquier enfermedad tumoral o inflamatoria crónica tal como la artritis reumatoide, la aterosclerosis, la diabetes, la retinopatía diabética, la retinopatía prematuria, la degeneración macular relacionada con la edad y enfermedades cutáneas seleccionadas entre la psoriasis, el eccema y la esclerodermia.

Estos y otros aspectos de la invención se describen en la Descripción Detallada de la Invención, que se presenta a continuación.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a la modulación terapéutica de la proliferación celular en pacientes mamíferos. En otra realización preferida, la invención se refiere a la prevención o tratamiento del cáncer. En otra realización preferida, la invención se refiere a la prevención o tratamiento de estados de enfermedad que

PATRICIA NOH MORENO
ING
MADRID
Tel

implican la proliferación de células no malignas. A este respecto, se describe una serie de compuestos farmacéuticamente activos y composiciones que los contienen. Es de interés particular para el médico que los compuestos de la presente invención puedan actuar por más de un mecanismo contra un estado de enfermedad particular y que puedan actuar mediante mecanismos diferentes contra diferentes estados de enfermedad y, por lo tanto, la práctica de la invención no está limitada por ningún mecanismo particular.

Además de las características mencionadas inicialmente, hay numerosas características distintas que distinguen en general las células cancerígenas de las células normales de su origen. Por ejemplo, las células cancerígenas pueden aparecer relativamente indiferenciadas y expresar nuevas proteínas (antígenos tumorales) en la superficie celular. Desde hace mucho tiempo, se ha reconocido que las células cancerígenas a menudo comparten características con las células embrionarias, por ejemplo, una alta velocidad de crecimiento, una indiferenciación relativa basándose en el aspecto y la expresión de proteínas similares en la superficie celular. Notablemente, se han identificado muchos antígenos superficiales proteicos que sólo aparecen en las células embrionarias y en las células cancerígenas. Así pues, las células cancerígenas pueden representar células que se

PATRICIA [illegible] MORENO
ING. [illegible]
C [illegible] 113
Telét. [illegible]

han invertido a una fase permanente de crecimiento embrionario, que se refleja en los genes que se están expresando. A este respecto, el estudio de los oncogenes ha tenido mucho interés.

Un oncogen es un elemento genético que promueve el desarrollo tumoral. Diversos virus, notablemente los retrovirus, contienen oncogenes que pueden inducir la transformación celular in vitro y/o inducir tumores en los animales. Sin embargo, se sabe que los genomas normales de los vertebrados contienen secuencias génicas que son extraordinariamente similares a los oncogenes virales. Generalmente, se cree que los oncogenes virales se obtienen mediante una transducción viral de genes celulares normales, durante la cual la recombinación ocasiona la inserción de elementos celulares en el genoma viral. Se cree que dentro del medio celular normal, el gen celular regula las funciones celulares. Sin embargo, cuando la secuencia génica de un vertebrado se inserta dentro del virus, puede mutar y su expresión pasa a estar bajo la influencia de elementos reguladores virales, siendo probable el desplazamiento de los elementos reguladores celulares normales de la secuencia de nucleótidos de los vertebrados. Como resultado, el gen puede conferir un potencial oncogénico al virus.

Aunque se sabe que los virus oncogénicos causan ciertos cánceres, el crecimiento de la mayoría de los tumores no

PATENTES Y DERECHO
INGENIERIA, 113
MADRID
Teléf.

indica una implicación viral. Sorprendentemente, se ha determinado que hay grandes clases de genes que funcionan en el desarrollo normal de las células (denominados proto-oncogenes) que, cuando se alteran, son capaces de promover el desarrollo tumoral. Existen varios mecanismos por los que los proto-oncogenes pueden alterarse, tales como por mutación, duplicación o translocación. Los proto-oncogenes que se han asociado a los tumores humanos incluyen ABL, erbB1 y erbB2, MYC, H-RAS, K-RAS y SRC. Además, está bien reconocido que existen oncogenes de "pérdida de la función", es decir, la pérdida o mutación del gen conduce a la oncogénesis. Tales genes, tales como el locus p53, WT1 y NF1, actúan inhibiendo el desarrollo tumoral cuando están presentes en forma inalterada y, por lo tanto, se conocen como genes supresores de tumores.

Así pues, el reconocimiento de que es probable que el crecimiento de las células malignas se deba a un fallo de los mecanismos de control que limitan la división celular y/o a la incapacidad de las células malignas para diferenciarse en células maduras normales, sugiere fuertemente que la interferencia con la función del proto-oncogen, incluyendo la función normal, proporciona un procedimiento terapéutico para el tratamiento de los cánceres. Como se ha mencionado anteriormente, se ha determinado que los productos proteicos de los proto-oncogenes participan en las rutas de

PETER [illegible] MORENO
INGENIERO [illegible] Y [illegible]
C [illegible] 113
Teléf. [illegible] MADRID

transducción de señales que regulan el crecimiento y la diferenciación de las células normales. En estas rutas participan un gran número de proteínas extracelulares, transmembrana e intracelulares. Por consiguiente, los productos de los proto-oncogenes incluyen ciertos factores del crecimiento extracelulares, receptores del factor del crecimiento transmembrana y proteínas reguladoras intracelulares.

El factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) es una hormona proteica que, tras la unión a receptores específicos de la superficie celular, aumenta la expresión de numerosos proto-oncogenes que codifican proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. El PDGF se aisló por primera vez a partir de plaquetas, y se determinó que era esencial para la proliferación (es decir, la división celular/mitogénesis) de una diversidad de tipos celulares, incluyendo fibroblastos y células del músculo liso. Se han identificado numerosas funciones adicionales tales como la implicación en la curación de heridas. El PDGF también es mitogénico para numerosos tipos celulares, incluyendo células del músculo liso, fibroblastos y células del mesangio glomerular. La presencia de PDGF también actúa como señal quimiotáctica para los monocitos y los neutrófilos.

El PDGF es una proteína dimérica que consta de dos

PATENTES MARCO MORENO
INGENIEROS CONSULTORES, 113
C/ Orense, 113
Teléf. 91 597 31 50 - MADRID

cadenas polipeptídicas unidas covalentemente (a través de enlaces disulfuro), cada una con un peso molecular de 12,5 kDa. En cada molécula de PDGF las dos cadenas polipeptídicas pueden ser iguales o diferentes, así pues, la proteína existe en tres isoformas, como los homodímeros AA y BB, y como el heterodímero AB. La expresión de los genes A y B de PDGF es diferente en los diferentes tejidos, indicando que las isoformas particulares pueden tener funciones biológicas diferentes.

El PDGF dimérico se une a las células a través de proteínas receptoras superficiales que son, por sí mismas, proteínas tirosina quinasas (PTK) citoplasmáticas receptoras. En términos generales, se cree que los receptores son monoméricos, pero son inducidos a formar dímeros no covalentes por el reconocimiento de PDGF diméricos. El polipéptido receptor también existe en dos formas, α y β, y parece ser que las células que expresan sólo el receptor $\beta\beta$ únicamente pueden unir la isoforma PDGF-BB, mientras que las células que expresan sólo el receptor $\alpha\alpha$ pueden unir todas las isoformas de PDGF.

Generalmente, se reconoce que los receptores monoméricos, una vez agrupados y activados por un acontecimiento de unión de PDFG, fosforilan los restos del aminoácido tirosina presentes en los receptores adyacentes y/o se autofosforilan a sí mismos, creando de esta forma

PATENTES Y MARCAS MORENO
INGENIEROS Y LETRADOS
C/ [illegible], 113
Telef. [illegible] 90 - MADRID

motivos estructurales que atraen, a su vez, otras proteínas de señalización. Este fosforilación requiere energía, proprocionada por la unión y la posterior hidrólisis de ATP en sitios de la proteína receptora de PDGF (y típicamente, en otras proteínas de asociación) que son específicos para la molécula de ATP. Así pues, una cascada de acontecimientos inducidos por quinasa conduce a la activación de numerosas rutas de señalización que regulan la expresión génica (por ejemplo, mediante la generación de factores de transcripción activados que entran en el núcleo celular) y la síntesis de proteínas (como revisión general, véase *Molecular Oncology*, J.M. Bishop y R. A. Weinberg, eds. Scientific American, Nueva York, 1996, por ejemplo, en el Capítulo 5, "The Biochemical Mechanisms of Oncogene Action" por T. Pawson). De esta forma se ve afectada la producción, modificación y distribución de numerosas proteínas celulares.

La isoforma PDGF-BB (pero aparentemente no la PDGF-AA) induce la síntesis de proteínas receptoras α y β adicionales, sugiriendo un procedimiento para amplificar las señales de crecimiento. Las lesiones renales, por ejemplo, parecen regular positivamente la expresión tanto de PDGF como de sus receptores, y parece ser que la glomerulogénesis embrionaria en el riñón es dependiente de PDGF. Como se ha mencionado anteriormente, el PDGF aumenta la expresión de numerosos proto-oncogenes que codifican proteínas implicadas en la

PATENTES ELZABURU
INGENIEROS Y ABOGADOS
C/ ... 113
Tel. ... - MADRID

regulación del crecimiento celular y en la diferenciación. Entre los proto-oncogenes que se sabe que están regulados positivamente por PDGF se encuentran c-myc y c-fos. Así pues, es evidente que, probablemente, la inhibición de la regulación positiva de las proteínas que facilitan el crecimiento celular proporciona un procedimiento eficaz para detener el crecimiento de los cánceres y también proporciona un procedimiento para el tratamiento de otros estados de enfermedad en los que la hiperproliferación es una característica clave de la patología. Por lo tanto, los sitios de unión para el ATP sustrato en las proteínas receptoras de PDGF proporcionan una diana atractiva para la intervención terapéutica.

Así pues, la presente invención proporciona una serie de compuestos antagonistas que interfieren específicamente con procesos de señalización corriente abajo que siguen normalmente a la unión del PDGF a sus receptres celulares. Aunque los compuestos no inhiben la unión del PDGF *per se* (sino que bloquean el sitio de unión de ATP), los compuestos se denominan de manera apropiada antagonistas de PDGF.

El PDGF también es representativo de la familia diversa de factores del crecimiento, hormonas o polipéptidos de señalización semejantes a hormonas que, conjuntamente, tienen efectos importantes sobre prácticamente todos los sistemas celulares y fisiológicos. Los factores del crecimiento

PABLO M. DE MORENO
ING. C. Y. ALEMAN
C. ... 113
Tels. ... MADRID

típicamente presentan sus efectos a concentraciones muy bajas, ya que sus efectos sobre las células están mediados por receptores de alta afinidad presentes sobre la superficie celular. La función de los receptores de los factores del crecimiento no sólo es la de unirse a las moléculas de factor de crecimiento libres, sino también la de generar una señal dentro de la célula, con lo que se interpreta un mensaje intercelular específico. Como los factores del crecimiento particulares se unen sólo a receptores específicos, existe una variación considerable en la "serie de huéspedes", es decir, el número de tipos celulares diferentes que responden a cualquier factor del crecimiento particular. La interpretación del mensaje entrante por las células diana puede ocasionar diversas respuestas (dependiendo de los receptores expresados y de los factores del crecimiento unidos). Las respuestas resultantes incluyen la migración de las células diana, la respuesta a la infección, la diferenciación y proliferación celular (por ejemplo, la producción y diferenciación en curso de células hematopoyéticas) y, en general, cambios en el modelo de expresión génica dentro de las células diana.

El PDGF está muy relacionado con ciertos factores del crecimiento distintos, como se demuestra por la homología de las secuencias de ADN codificantes. Uno de tales factores del crecimiento es el VEGF (factor del crecimiento del endotelio

PATENTES GOMEZ-ACEBO
INGENIEROS
MADRID

vascular), que originalmente se identificó como un mitógeno para las células endoteliales. El VEGF comparte la estructura de dos cadenas polipeptídicas característica encontrada en el PDGF, aunque sus especificidades de células diana y sus acciones varían frecuentemente de las del PDGF. A causa de su capacidad para estimular el crecimiento de las células del endotelio vascular (véase la Publicación de la Patente Internacional WO 95/21613, publicada el 17 de agosto de 1995), se ha determinado que el VEGF juega un papel importante en la angiogénesis, el proceso mediante el cual se forma un nuevo suministro de capilares en un tejido en desarrollo. El VEGF y otros factores del crecimiento determinados tienen una alta afinidad por el receptor que contiene el dominio del inserto de quinasa (KDR) humano y/o, por ejemplo, el receptor de la quinasa 1 de hígado fetal (FLK-1) murino. Los compuestos que pueden unirse o modular la actividad del receptor KDR/FLK-1 son candidatos probables para el tratamiento de trastornos relacionados con la vasculogénesis o la angiogénesis, y en este documento se incluye un ensayo apropiado (véase el Ejemplo 39).

En sentido amplio, la angiogénesis también se refiere a la formación de vasos sanguíneos durante el crecimiento juvenil y el desarrollo fetal y durante la reparación de heridas y otras circunstancias de regeneración de tejidos. Sin embargo, las patologías de numerosos cánceres y

PATENTES MARCAS LINARENO
PRO[illegible]E Y [illegible]13
C[illegible] [illegible] MADRID
Tel[illegible]

enfermedades no cancerosas (por ejemplo, la psoriasis) que se caracterizan por una hiperproliferación celular, también implican angiogénesis. Generalmente, el crecimiento de un tumor sólido depende del crecimiento de nuevos capilares en la masa tumoral, proporcionando así a las células malignas nutrientes, oxígeno y factores del crecimiento. Sin embargo, recientemente se ha reconocido que la prevención de la angiogénesis representa una estrategia importante para la intervención terapéutica en enfermedades hiperproliferativas.

De acuerdo con la práctica de la presente invención, se ha determinado que los compuestos antagonistas (como se definen en este documento y que interfieren específicamente con procesos de señalización corriente abajo que de otra forma seguirían a la unión de PDGF a sus receptores), son útiles en la prevención de la angiogénesis inapropiada. Así pues, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, sean cancerosas o no cancerosas. Aunque sin limitación por ninguna teoría, debe indicarse que los compuestos de la invención se pueden unir a receptores del PDGF en más de un tipo de células y proporcionar efectos terapéuticos beneficiosos contra una enfermedad particular a través de más de un mecanismo.

Por lo tanto, la invención se refiere a procedimientos de tratamiento de trastornos hiperproliferativos en pacientes

PRINCE LOBO ABOGADO
INGLES Y ESPAÑOL
C/ [illegible], 113
Telf. [illegible] MADRID

mamíferos, que comprenden la etapa de administrar composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos descritos en este documento.

En una realización, el tratamiento es para el cáncer, tal como el cáncer de pulmón, el cáncer de huesos, el cáncer pancreático, el cáncer de piel, el cáncer de la cabeza y cuello, el melanoma cutáneo o intraocular, el cáncer epidermoide, el cáncer de células escamosas, el cáncer de útero, el cáncer de ovarios, el cáncer rectal, el cáncer de la región anal, el cáncer de estómago, el cáncer de colon, el cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), la enfermedad de Hodgkin, el cáncer de esófago, el cáncer del intestino delgado, el cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, el cáncer de tiroides, de paratiroides o de las glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, el cáncer de uretra, el cáncer de pene, el cáncer de próstata, la leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, el cáncer de vegiga, el cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales o carcinoma de pelvis renal), hemangioma, glioma, sarcoma de Kaposi o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, gliomas del tallo cerebral,

PATENTES MORENO
MADRID

adenomas de la pituitaria y otros tumores del cerebro). También debe indicarse que la invención incluye el tratamiento para la "quimioprevención", es decir, para prevenir la progresión adicional de lesiones pre-malignas.

En otra realización, el tratamiento es para un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como la hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) o de la próstata (es decir, la hipertrofia prostática benigna, BPH), el eccema y la esclerodermia.

La invención también se refiere al tratamiento de la pancreatitis.

La invención también se refiere al tratamiento de una enfermedad renal (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la diabetes).

La invención se refiere además a la prevención de la implantación de blastocitos en mamíferos (es decir, con fines anticonceptivos).

Además, en una realización preferida de la invención, se proporcionan procedimientos para el tratamiento de enfermedades que implican la vasculogénesis o la angiogénesis. Las enfermedades representativas (o afecciones relacionadas con enfermedades) incluyen, por ejemplo, el crecimiento de tumores malignos; enfermedades inflamatorias crónicas tales como la artritis reumatoide; la

PATRICIA HOEN MORENO
INGLES Y ALEMAN
MADRID

35

aterosclerosis; enfermedades cutáneas tales como la psoriasis, eccemas y la esclerodermia; la diabetes; la retinopatía diabética; la retinopatía prematura y la degeneración macular.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden tener más de un efecto terapéutico o actuar a través de más de un mecanismo. La utilidad de los presentes compuestos para la aplicación terapéutica también carece de limitación en cuanto a cualquiera de los mecanismos farmacológicos que se especifican en estre documento.

Definiciones

En relación con la práctica de la invención, generalmente se aplicarán las siguientes definiciones.

El término "alquilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales de hidrocarburos monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos. Análogamente, los términos "alquenilo" y "alquinilo" definen radicales de hidrocarburos que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos en los que está presente al menos un doble enlace o al menos un triple enlace, respectivamente. Tales definiciones también se aplican cuando el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está presente en otro grupo, tal como alcoxi o alquilamina.

PATRICIA NIETO MORENO
INGLES
C.
Tel.
MADRID

El término "alcoxi", como se usa en este documento, incluye grupos O-alquilo en los que "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

El término "halo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo.

Por conveniencia de descripción, el término cicloalquilo(C_3-C_{10}), cuando se usa en este documento, se refiere tanto a grupos cicloalquilo como cicloalquenilo, que tienen cero u opcionalmente uno o más dobles enlaces, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadieno, cicloheptilo, cicloheptenilo, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]heptano y su forma norborn-2-eno insaturada, y similares.

Heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), cuando se usa en este documento, se refiere a pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, cromenilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, cromanilo, etc. Un especialista habitual en la técnica

PATENTES KOCH MORENO
MADRID

entenderá que la relación de dichos anillos heterocicloalquilo(C_3-C_{10}) es a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo de nitrógeno con hibridación sp^3.

Fenilo y naftilo son representativos de arilo(C_6-C_{10}). Heteroarilo(C_5-C_{10}), cuando se usa en este documento, se refiere a furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo y similares.

<u>Compuestos de la Invención</u>

Por consiguiente, se proporcionan compuestos de acuerdo con la fórmula 1,

FATIMA MA. MORENO
ING. [illegible] LIMAN
C. [illegible] NUM. 113
Tel. [illegible] D.F.

r es 0-4

Y es $-OR^4$ o $-NR^4R^5$ cuando r es 1-4, o Y es H cuando r es 0-4;

B es N cuando s es 1-4 o es CH cuando s es 0-4,

R^2 y R^8, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente entre los grupos compuestos por:

(a) $-OR^4$, $-NR^4R^5$, arilo(C_6-C_{10}), halo, CN, CF_3, NO_2, $-OCF_3$, -alquilo (C_1-C_6), $-(CH_2)_tC(O)H$, $-(CH_2)_tC(=N-OR^4)(R^4)$, -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alquenil$(C_2-C_6)OR^4$, -alquinil$(C_2-C_6)OR^4$, -alquenil$(C_2-C_6)NR^4R^5$, -alquinil$(C_2-C_6)NR^4R^5$, -alquenil(C_2-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), -alquinil(C_2-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), -alquenil(C_2-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), -alquinil (C_2-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), alquenil(C_2-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), -alquinil (C_2-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), -alquenil (C_2-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}), -alquinil(C_2-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}), $-O(CH_2)_qNR^4R^5$, $-O(CH_2)_qOR^4$, $-O(CH_2)_qC(O)R^4$, $-NR^4(CH_2)_qC(O)R^4$, $-O(CH_2)_qC(O)NR^4R^5$, $-NR^4(CH_2)_qC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_tNR^4R^5$, $-(CH_2)_tOR^4$, $-(CH_2)_tC(O)R^4$, $-(CH_2)_tC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_tS(O)_vR^4$, $-(CH_2)_tS(O)_wNR^4R^5$, $-O(CH_2)_qS(O)_vR^4$, $-NR^4(CH_2)_qS(O)_vR^4$, $-S(O)_v(CH_2)_qS(O)_vR^4$, $-S(O)_v(CH_2)_qS(O)_wNR^4R^5$, -heteroarilo$(C_5-C_{10})$, $-SR^4$, $-SOR^4$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)NR^4R^5$, $-NR^4S(O)_2N(R^4)(R^5)$, $-NR^4S(O)_2R^4$, $-O(CH_2)_q$-heteroarilo(C_5-C_{10}), $-NR^4(CH_2)_q$-heteroarilo (C_5-C_{10}), $-S(O)_v(CH_2)_t$-heteroarilo (C_5-C_{10}) y $-(CH_2)_t$-heteroarilo(C_5-C_{10}), siendo q 2-5; siendo v 0-2; siendo w 1-2 y siendo t 0-4; o se selecciona entre

(b) -heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), $-O(CH_2)_t$-

PETI... MORENO
...LLMAN
...ID, 113
...MADRID
Tel...

heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), -$(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), -$S(O)_v(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), -$NR^4(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), -cicloalquilo(C_3-C_{10}), -cicloalquilo(C_3-C_{10}), -$O(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), -$(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), -$S(O)_v(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}) y -$NR^4(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), siendo t 1-4, siendo v 0-2 y siendo w 1-2;

R^3, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre los grupos compuestos por -alquilo(C_1-C_6), -$(CH_2)_tC(O)NR^6R^7$, -$(CH_2)_tC(O)R^6$, -$(CH_2)_tS(O)_vR^6$, -$(CH_2)_tS(O)_wNR^6R^7$, -$(CH_2)_t$-heteroarilo(C_5-C_{10}), -$(CH_2)_t$-arilo(C_5-C_{10}), -$(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), -$(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), -$(CH_2)_qNR^6R^7$ y -$(CH_2)_qOR^6$, siendo q 2-5, siendo t 0-4, siendo v 0-2 y siendo w 1-2;

R^4 y R^5, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente entre los grupos compuestos por H, -alquilo(C_1-C_6), -$(CH_2)_tC(O)NR^6R^7$, -$(CH_2)_tC(O)R^6$, -$(CH_2)_tS(O)_vR^6$, -$(CH_2)_tS(O)_wNR^6R^7$, -$(CH_2)_t$-heteroarilo(C_5-C_{10}), -$(CH_2)_t$-arilo(C_6-C_{10}), -$(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), -$(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), -$(CH_2)_qNR^6R^7$ y -$(CH_2)_qOR^6$, siendo q 2-5, siendo t 0-4, siendo v 0-2 y siendo w 1-2; y

R^6 y R^7, cada vez que aparecen, se seleccionan entre los grupos compuestos por H, -alquilo(C_1-C_6), -$(CH_2)_t$-arilo(C_6-C_{10}), -$(CH_2)_t$-heteroarilo(C_5-C_{10}), -$(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}) y -$(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), siendo t 0-4.

PATRICIA RUIZ MORENO
[illegible] 113
[illegible] - MADRID

Un grupo arilo(C_6-C_{10}) que es o que está incluido en un grupo R es fenilo o naftilo, y está opcionamente sustituido con uno o más grupos, estando seleccionado cada uno independientemente entre hidroxi, amino, halo, trihalometilo, -alquilo(C_1-C_6), -alquinilo(C_1-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-, dialquil((C_1-C_6)$_2$)-amino-, carboxi, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo-, aciloxi(C_1-C_6)- y acil(C_1-C_6)-amino-.

De forma similar, un grupo heteroarilo(C_5-C_{10}) que es o que está incluido en un grupo R^1, R^2, R^3 o R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo, y está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos, estando seleccionado

PATENTES MOLNIA MORENO
MADRID

cada uno independientemente entre hidroxi, amino, halo, trihalometilo, -alquilo(C_1-C_6), -alquinilo(C_1-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -alquil(C_1-C_6)-amino, -dialquil((C_1-C_6)$_2$)-amino-, carboxi, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo-, aciloxi(C_1-C_6)- y acil(C_1-C_6)-amino.

Un grupo heterocicloalquilo(C_3-C_{10}) que es o está incluido en un grupo R se selecciona entre el grupo compuesto por pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, cromenilo y cromanilo, en los que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre hidroxi, halo, amino, trifluorometilo, hidroxi-alquilo(C_2-C_6)-, alcoxi(C_1-C_6)-, aciloxi(C_1-C_6)-, alquil(C_1-C_6)-amino-, (alquil(C_1-C_6))$_2$-amino, acil(C_1-C_6)-amino-, ciano, nitro, carboxi, tiol, compuestos de sulfonilo, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), acil(C_1-C_6)-amino-, ciano-alquilo(C_1-C_6)-, trifluorometil-alquilo(C_1-C_6)-, alquil(C_1-C_3)(difluorometilen)alquilo(C_1-C_3)-, halo-alquilo(C_1-C_6)- o nitro-alquilo(C_1-C_6)-.

PATRICIA INES MORENO
INGLES
C/ [illegible] 113
[illegible] MADRID
Telé. [illegible]

En la práctica de la invención, un grupo cicloalquilo (C_3-C_{10}) que es o está incluido en un grupo R se selecciona entre el grupo compuesto por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclobutadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]heptano y su forma norborn-2-eno insaturado, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos con hidroxi, halo, amino, trifluorometilo, hidroxi-alquilo (C_2-C_6)-, alcoxi(C_1-C_6)-, aciloxi(C_1-C_6)-, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$-amino, acil(C_1-C_6)-amino-, ciano, nitro, carboxi, tiol, compuestos de sulfonilo, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), acil(C_1-C_6)-amino-, ciano-alquilo(C_1-C_6)-, trifluorometil-alquilo(C_1-C_6)-, alquil (C_1-C_3)(difluorometilen)-alquilo(C_1-C_3)-, halo-alquilo(C_1-C_6)- o nitro-alquilo(C_1-C_6).

Los compuestos de la invención incluyen:

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina;

1-[8-(4-Amino-piperidin-1-il)-quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol;

1-{2-[5-(Piridin-2-ilmetoxi)-benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-

DIEGO P. MARENO
ADRID

il}-piperidin-4-ilamina;

{1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-dimetil-amina;

{4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-metil-amina;

{4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-dimetil-amina;

Ciclopropil-{4-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-amina;

terc-Butil-{4-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-amina;

4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencilamina;

1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina;

{1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-dimetilamina;

1-[2-(5-Trifluorometoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina;

{4-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-metil-amina;

Ciclopropil-{4-[2-(5-etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-amina;

terc-Butil-{1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-amina;

PABLO TORRENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ [illegible] 113
Teléf. [illegible] MADRID

{1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-dimetil-amina;

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ona;

1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ona;

1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ol;

terc-Butil-{1-[2-(5-etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-amina;

{1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-metil-amina;

2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-8-(1-oxa-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-quinolina;

4-Dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ol;

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-4-metilaminometil-piperidin-4-ol;

4-Aminometil-1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ol;

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-pirrolidin-3-ilamina;

1-(2-Benzoimidazol-1-il-quinolin-8-il)-piperidin-4-ilamina;

1-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-quinolin-8-il)-piperidin-4-ilamina;

...MENO
...MAN
...113
...MADRID

1-{2-[5-(4-Metoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-il}-piperidin-4-ilamina; y

1-[2-(5-Ciclopropilmetoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina.

En general, los restos estructurales de los compuestos de la invención pueden modificarse adicionalmente, por ejemplo, con el fin de afectar a la actividad biológica de los compuestos, directa o indirectamente, mejorando la unión al receptor, su estabilidad, su solubilidad en el cuerpo y similares, o mejorando factores que afectan a la estabilidad, solubilidad o facilidad de formulación con respecto a las composiciones farmacéuticas. Además, se apreciará que numerosos restos de los presentes compuestos pueden estar sustituidos opcionalmente por grupos químicos adicionales, y tales compuestos y su uso están dentro de la práctica de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden usarse con fines de diagnóstico para evaluar, en cualquier muestra dada de tejido de un mamífero, o una muestra derivada totalmente o en parte del mismo, la concentración de PDGF o de sus receptores.

Los compuestos de la invención también incluyen todos los isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans, incluyan o no dobles enlaces) y todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I (por ejemplo,

PATENTES MORENO
INGLES Y ALEMAN
C [illegible] 113
[illegible] MADRID

enantiómeros y diastereómeros), así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros.

La presente invención se refiere además a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula 1. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos mencionados anteriormente de esta invención son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

La invención se refiere además a las sales de adición de bases de fórmula 1. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida, son las que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero sin limitación, las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de

PATENTES Y MARCAS
INGENIEROS
c/ Cartagena, 113
Telef. 91 563 39 00 - MADRID

metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amonio o de aminas solubles en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina), y las sales de alcanolamonio inferiores y otras sales de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Composiciones Farmacéuticas:

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales tienen que ser farmacéuticamente aceptables para la administración a los animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable, después simplemente convertir este último en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente

PATRICIA DEL MORENO
INGENIEROS Y ALEMAN
C. [illegible] 113
Teléf. 91[illegible] - MADRID

la sal sólida deseada. La sal de ácidos deseada también puede precipitarse en una solución de la base libre en un disolvente orgánico mediante la adición a la solución de un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza ácida, son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Estas sales se preparan mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de la presente invención. Tales sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente mediante el tratamiento de los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido del metal alcalino deseado, y después evaporando la solución resultante a sequedad de la

PRELAZ
113
MADRID

misma manera que se ha indicado anteriormente. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos con el fin de asegurar que se completa la reacción y que se obtienen rendimientos máximos del producto final deseado.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse de una forma convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Así pues, los compuestos activos de la invención pueden formularse para la administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Los compuestos activos de la invención también pueden formularse para proporcionar una liberación sostenida de los mismos.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hipromelosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por

MADRID

ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden estar presentes como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres de aceites o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formulados de una forma convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para la administración parenteral por inyección, incluyendo el uso de técnicas convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composicioens pueden tomar formas tales como

PATENTES Y MARCAS MORENO
INGENIEROS CONSULTORES
C/ [illegible], 113
Teléf. [illegible] - MADRID

52

suspensiones, soluciones o emulsiones, en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

Los compuestos activos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se liberan convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización con una bomba que presiona o bombea el paciente, o en forma de una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente a presión o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El recipiente a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. También pueden

PONS, GRO MORENO
ALCALA
Telé MADRID

formularse cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Como se reconocerá fácilmente, los especialistas en la técnica podrán determinar la dosis precisa y el procedimiento y tiempo de administración, y éstos dependerán de varios factores que incluyen la actividad del compuesto terapéutico, las propiedades de la formulación del mismo, la naturaleza y localización del tejido diana y las características particulares del estado de enfermedad que existe en un paciente particular. Los procedimientos de preparación de las diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos o serán evidentes para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edición (1975). En general, una dosis eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal y por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en una sola dosis o en dosis divididas. Para un paciente humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más que aceptables

PATENTES M. POLO MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
C/ ... 113
Telef. ... - MADRID

niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis por encima del límite superior sin causar ningun efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administarción a lo largo del día.

Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, en un ser humano adulto medio, preferiblemente se disponen de tal forma que cada dosis medida o "pulsación" de aerosol contenga de 20 μg a 1000 μg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo de 0,1 mg a 1000 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Un compuesto de fórmula 1 puede administrarse en una forma farmacéuticamente aceptable bien solo o bien en combinación con uno o más agentes adicionales que (1) son agentes anti-tumorales, (2) modulan un sistema inmune de mamífero o (3) actúan como agentes anti-inflamatorios y similares. Los compuestos de la invención también pueden administrarse por separado respecto de tales agentes como parte de un programa terapéutico.

Tales agentes adicionales pueden icnluir, pero sin limitación, ciclosporina A (por ejemplo, Sandimmune® o

PATENTES DE NORUEGO
INGLES Y ESPAÑOL MAN
C/ Cartagena, 113
Telef. 91 563 56 00 - MADRID

Neoral®), rapamicina, FK-506 (Tracolimus), leflunomida, desoxispergualina, miocofenolato (por ejemplo, Cellcept®), azatioprina (por ejemplo, Imuran®), daclizumab (por ejemplo, Zenapax®), OKT3 (por ejemplo, Orthocolone®), AtGam, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona o dexametasona). Tales agentes pueden administrarse como parte de la misma forma de dosificación o como formas de dosificación separadas (bien simultáneas, secuenciales o separadas), a través de la misma vía de administración o de vías de administración diferentes, y en el mismo programa de administración o en programas de administración diferentes de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Como ejemplos, el FK506 (Tracolimus) puede administrarse por vía oral a 0,10-0,15 mg/kg de peso corporal cada 12 horas, dentro de las 48 horas siguientes a la operación. Las dosis se controlan por la medición de los niveles de Tracolimus en suero.

La ciclosporina A (formulación Sandimmune® oral o intravenosa, o Neoral®, solución oral o cápsulas) puede administrarse por vía oral a una dosis de 5 mg/kg de peso corporal, cada 12 horas, dentro de las 48 horas siguientes a la operación. La dosis se controla midiendo los niveles mínimos de ciclosporina A en sangre.

En particular, los compuestos de la invención también

PATENTES M. MORENO
INGLES
C
Telé. MADRID

pueden administrarse en combinación con agentes adicionales reconocidos en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como, pero sin limitación, agentes anti-tumorales, incluyendo los seleccionados entre: inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platino, carboplatino y ciclosfosfamida; antimetabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracilo, citosina arabinósido e hidroxiurea o, por ejemplo, uno de los anti-metabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea No. 239362, tal como el ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino)-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores de factores del crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo, adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón, y anti-hormonas, por ejemplo, anti-estrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo, anti-andrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Como se ha mencionado anteriormente, tal tratamiento combinado puede realizarse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprende una cantidad

PATENTES PONS MORENO
INGENIEROS TELEMAN
C/ [illegible], 113
Tel[illegible] - MADRID

terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o una sal o un hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(i) en una realización, la composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer, tal como el cáncer de pulmón, el cáncer de huesos, el cáncer pancreático, el cáncer de piel, el cáncer de la cabeza y cuello, el melanoma cutáneo o intraocular, el cáncer epidermoide, el cáncer de útero, el cáncer de ovarios, el cáncer rectal, el cáncer de la región anal, el cáncer de estómago, el cáncer de colon, el cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), la enfermedad de Hodgkin, el cáncer de esófago, el cáncer del intestino delgado, el cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, el cáncer de tiroides, de paratiroides o de las glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, el cáncer de uretra, el cáncer de pene, el cáncer de próstata, la leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, el cáncer de vegiga, el cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales o carcinoma de pelvis renal), hemangioma, glioma, sarcoma de Kaposi o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, gliomas del tallo cerebral, adenomas de la

MORENO
113
MADRID

58

pituitaria y otros tumores del cerebro):

(ii) en otra realización, la composición farmacéutica es para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa no cancerosa, o de una enfermedad a la que contribuye la hiperproliferación no cancerosa, tal como la hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), la hipertrofia prostática benigna (BPH), el eccema y la esclerodermia;

(iii) en otra realización, la composición farmacéutica es para el tratamiento de la pancreatitis;

(iv) en otra realización, la composición farmacéutica es para el tratamiento de una enfermedad renal, incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la diabetes;

(v) además, la invención también se refiere a una composición farmacéutica para la prevención de la implantación de blastocitos en mamíferos (es decir, con fines anticonceptivos); y

(vi) en una realización preferida de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad de mamíferos a la que contribuye la vasculogénesis o la angiogénesis.

Las composiciones farmacéuticas (vi) son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de cualquier, enfermedad tumoral o inflamatoria crónica tal como la artritis reumatoide; aterosclerosis; enfermedades de la piel tales como psoriasis,

PIELA... A. DEL ARBOLEDO
INGE... EL MAN
C/ ... 50, 113
Telé... 91 ... MADRID

eccema y esclerodermia; diabetes; retinopatía diabética; retinopatía prematura; y degeneración macular relacionada con la edad.

Los compuestos de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación sostenida de los mismos de acuerdo con procedimientos bien conocidos para los especialistas habituales en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de tales formulaciones en las Patentes de Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397.

La presente invención se demuestra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos Experimentales

Ejemplo 1

El Esquema 1 ilustra la síntesis de los compuestos de fórmula I. En la etapa 1, el diol de fórmula II se hace reaccionar con un cloruro de trialquilsililo o con un trifluorometanosulfonato de trialquilsililo (tal como terc-butildimetilsililo) con una base orgánica adecuada, tal como imidazol o piridina, en un disolvente orgánico, tal como diclorometano (DCM), a una temperatura que varía de -78°C a 45°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un periodo de 1 a 12 horas, dando el compuesto de fórmula III. En la etapa 2, el compuesto de fórmula III se hace reaccionar con un reactivo de triflación y una base, tal como N-fenil-

PATRICIA HERR MORENO
C/ [illegible], 113
[illegible] - MADRID
Tel[illegible]

bis(trifluorometanosulfonimida) e hidruro sódico o anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina, en un disolvente orgánico anhidro tal como tetrahidrofurano (THF), a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un periodo de 1 a 12 horas, dando el compuesto de fórmula **IV**.

En la etapa 3, el compuesto de fórmula **IV** se hace reaccionar con la nitroanilina apropiada de fórmula **V**, con un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y una base, tal como carbonato de cesio o terc-butóxido sódico, preferiblemente carbonato de cesio, y un ligando quelante de paladio tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), en un disolvente tal como dioxano o tolueno, preferiblemente dioxano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 105°C, preferiblemente a 105°C, durante un periodo de 1 a 24 horas. En la etapa 4, el compuesto resultante de fórmula **VI** se reduce mediante catálisis con paladio, usando paladio al 10% sobre carbono o hidróxido de paladio al 20% sobre carbono, con una fuente de hidrógeno tal como hidrazina o formiato amónico, en un disolvente orgánico tal como etanol o metanol, con o sin un codisolvente tal como THF, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C, durante un periodo de 1 a 24 horas, dando el compuesto de fórmula **VII**.

PATENTES MORENO
ALEMAN
Alcántara, 113
MADRID

En la etapa 5, el compuesto de fórmula **VII** se hace reaccionar con acetato de formamidina en un disolvente orgánico tal como 2-metoxietanol, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 120°C, preferiblemente a 120°C, durante un periodo de 1 a 24 horas, dando el compuesto de fórmula **VIII**. En la etapa 6, el compuesto de fórmula **VIII** se hace reaccionar con un reactivo de triflación y una base, tal como N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) e hidruro sódico o anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina, en un disolvente orgánico anhidro tal como THF, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un periodo de 1 a 12 horas, dando el compuesto de fórmula **IX**.

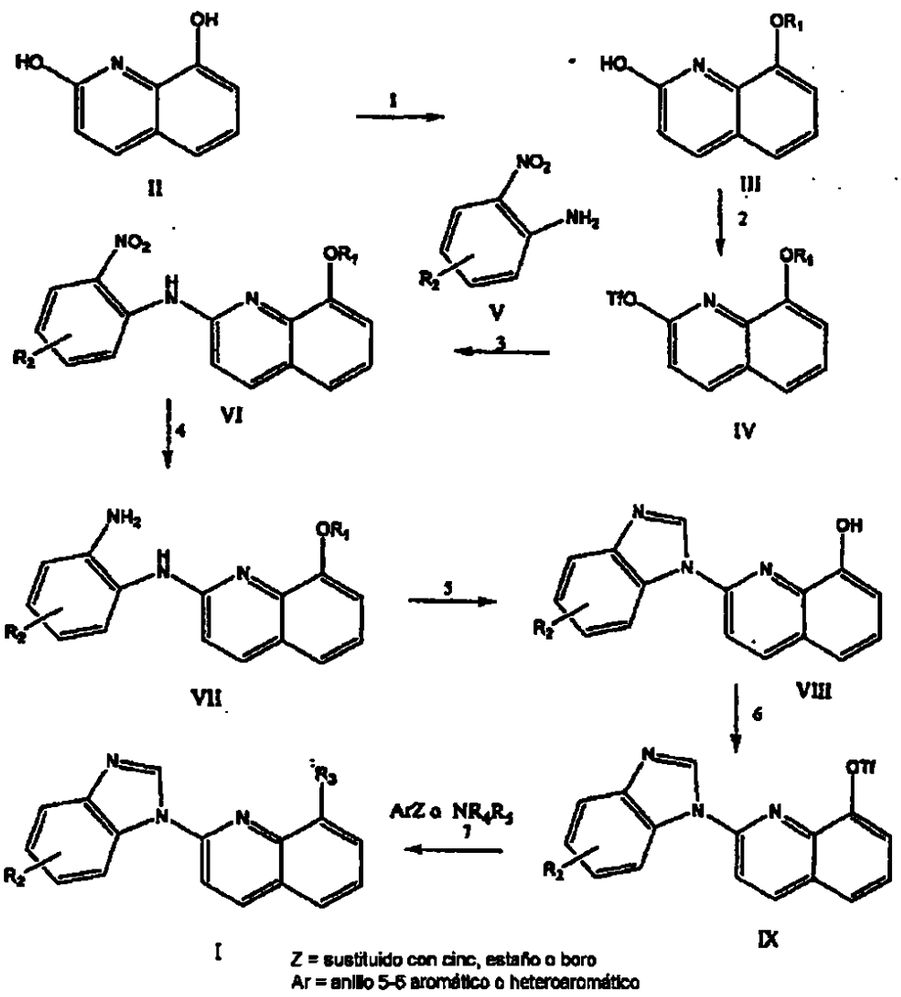
En la etapa 7, para R_3 = arilo, el compuesto de fórmula **IX** se hace reaccionar en condiciones de catálisis con paladio, tal como en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), con el organoborano Z = $B(R)_2$, organoestannano Z = $Sn(R)_3$ u organocinc Z = ZnR apropiado, y una base apropiada tal como fosfato potásico, en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 105°C, preferiblemente a 105°C, durante un periodo de 1 a 24 horas, dando el compuesto de fórmula **I**. Para R = NR^4R^5, el compuesto de fórmula **IX** se hace reaccionar con la amina HNR^4R^5 adecuada usando un catalizador de paladio tal como

MADRID

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y una base tal como carbonato de cesio o terc-butóxido sódico, preferiblemente carbonato de cesio, y un ligando quelante de paladio tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), en un disolvente tal como dioxano o tolueno, preferiblemente dioxano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 105°C, preferiblemente a 105°C, durante un periodo de 1 a 24 horas, dando el compuesto de fórmula I. Los compuestos de fórmula I pueden tener grupos protectores, tales como R_2 = OMe, que pueden retirarse mediante condiciones convencionales como las descritas en "Protective Groups for Organic Synthesis". Por ejemplo, R_2 = OMe puede transformarse en R_2 = OH mediante tratamiento con tribromuro de boro, en un disolvente orgánico tal como DCM, a una temperatura que varía de -78°C a 45°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un periodo de 1 a 24 horas.

PETER [illegible] MORENO
INGE[illegible] C. MAN
c . [illegible], 113
Telef. [illegible] - MADRID

ESQUEMA I



Ejemplo 2

El Esquema 2 ilustra la síntesis de los compuestos de fórmula **XI**. En la etapa 1, el compuesto de fórmula **X** se hace reaccionar en condiciones de alquilación convencionales mediante el tratamiento con un electrófilo R_5X, en el que **X**

PATRICIA G. M. MORENO
INGLES
C.
Telef.
MADRID

puede ser mesilato, tosilato, bromo, yodo y cloro, preferiblemente bromo o yodo, y una base tal como hidruro sódico o potásico, carbonato sódico, potásico o de cesio, preferiblemente carbonato de cesio, en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida (DMF) o THF, durante un periodo de 1 a 24 horas, a una temperatura que varía de -78°C a 45°C. Los compuestos del tipo de fórmula **XI** también pueden obtenerse a partir del compuesto de nitroanilina apropiado de fórmula **V** en la etapa 3 del esquema 1.

El Esquema 2 también ilustra la síntesis de compuestos de fórmula y fórmula **XIII**. En la etapa 2, el compuesto de fórmula **X** se hace reaccionar con un reactivo de triflación y una base, tal como N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) e hidruro sódico o anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina, en un disolvente orgánico anhidro tal como THF, a una temperatura que varía de -78°C a temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un periodo de 1 a 12 horas, dando el compuesto de fórmula **XII**. En la etapa 3, en condiciones de catálisis con paladio, tal como en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), con el agente organoborano Z = $B(R)_2$, organoestannano Z = $Sn(R)_3$ u organocinc Z = ZnR apropiado, y una base apropiada tal como fosfato potásico en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 105°C, preferiblemente de 105°C, durante un

PATRICIA RUIZ MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 915 [illegible] - MADRID

periodo de 1 a 24 horas, se obtiene el compuesto de fórmula **XIII**. Los compuestos del tipo de fórmula **XIII** también pueden obtenerse a partir del compuesto de nitroanilina apropiado de fórmula **V** en la etapa 3 del esquema 1.

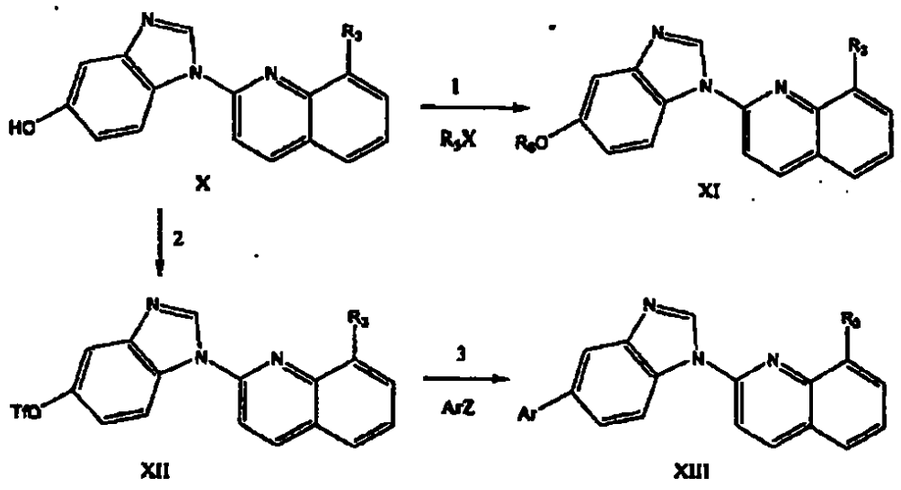
Esquema 3

El esquema 3 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula **XV**. En la etapa 1, el compuesto de fórmula **XIV** se hace reaccionar con una amina NR^7R^8 y un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, y ácido acético, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol o dicloroetano, a una temperatura que varía de 0°C a a 80°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un periodo de 1 a 24 horas. Los compuestos del tipo de la fórmula **XV** también pueden abtenerse a partir del ArZ o NR_4R_5 apropiado en la etapa 7 del esquema 1.

PATENTES ... ROMERO
INGENIEROS ... SAN
C/ ... 113
Teléf. ... 03 - MADRID

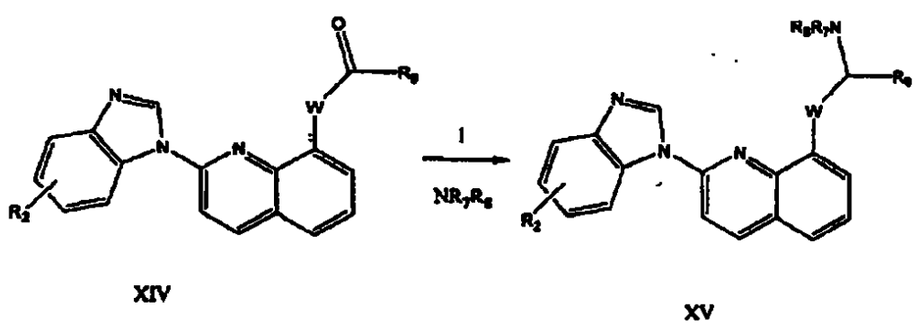
50

ESQUEMA 2



Z = sustituido con cinc, estaño o boro
Ar = anillo 5-6 aromático o heteroaromático

ESQUEMA 3



Ejemplo 4

Esquema Sintético 4

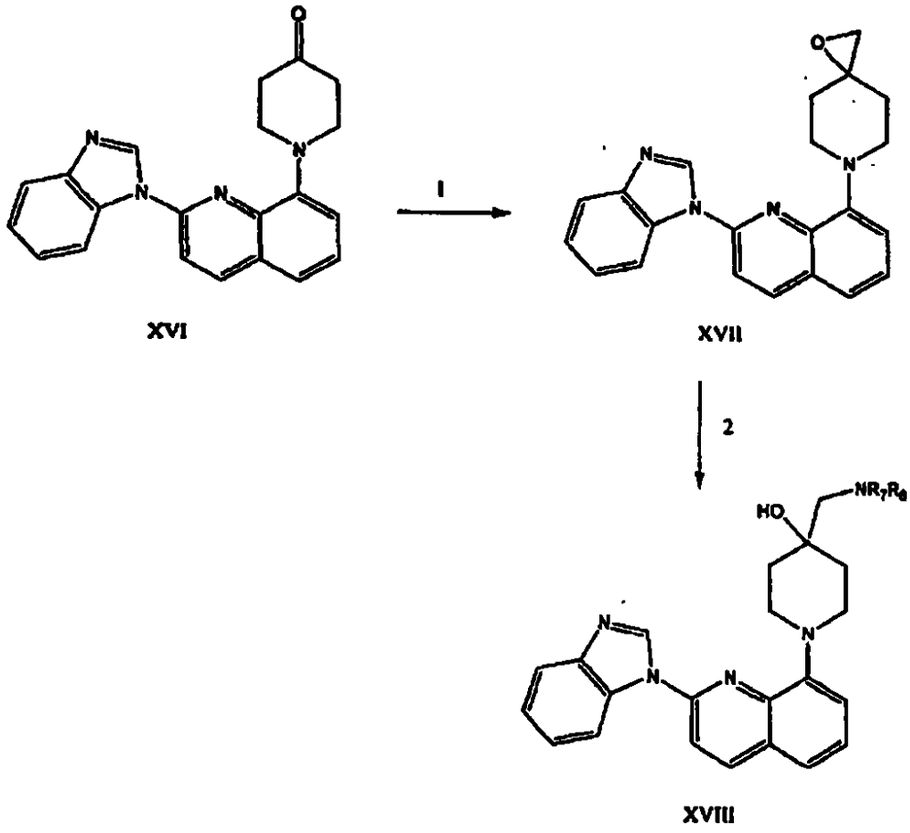
El Esquema 4 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula **XVIII**. En la etapa 1, el compuesto de fórmula **XVI** se hace reaccionar con yoduro de trimetilsulfonio y una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente orgánico, tal como

67

dimetilsulfóxido (DMSO) o THF, a una temperatura que varía de -78°C a 65°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un periodo de 1 a 24 horas. El compuesto resultante de fórmula **XVII** se hace reaccionar en la etapa 2 con la amina NR_7R_8, en un disolvente tal como THF, metanol, etanol, agua, DMF, DMSO o cualquier combinación de los mismos, a una temperatura que varía de 0°C a 100°C, preferiblemente durante un periodo de 1 a 48 horas, dando el compuesto de fórmula **XVIII**. Los compuestos del tipo de fórmula **XVIII** también pueden obtenerse a partir del NR_4R_5 apropiado en la etapa 7 del esquema 1.

PATENTIA
MADRID

ESQUEMA 4



Procesos Sintéticos Detallados

Ejemplo 5

Síntesis de 1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina.

Ejemplo 5A

8-(1,1,2,2-Tetrametil-propoxi)-quinolin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico.

Se suspendió 2,8-quinolinaodiol (20,0 g, 124 mmol) en 500 ml de diclorometano (DCM) en una atmósfera de nitrógeno

PATENTES MORENO
INGENIEROS, 113
Teléf. 91 [illegible] 50 - MADRID

(N_2) seco. A esta solución se añadió imidazol (20,3 g, 298 mmol) seguido por cloruro de terc-butildimetilsililo (20,6 g, 137 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,50 g, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después de lo cual se repartió entre DCM y bisulfato sódico acuoso al 1% ($NaHSO_4$). La capa de DCM se guardó y se lavó dos veces más con NaHSO4 acuoso al 1%, después con bicarbonato sódico acuoso saturado ($NaHCO_3$) y finalmente con salmuera. La capa de DCM se secó sobre sulfato sódico ($Na2SO_4$), se filtró y se concentró al vacío, dando un producto bruto (40 g) en forma de un sólido blanco. El sólido se disolvió en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadió N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (48,7 g, 136 mmol) y la solución se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió lentamente hidruro sódico (60% en aceite) (3,2 g, 136 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadió 1,00 g más de hidruro sódico (60% en aceite) después de una hora y se agitó durante unos 30 minutos más. La mezcla se concentró al vacío y se recogió en DCM. Se añadió lentamente, gota a gota, agua (1,0 ml) para inactivar cualquier resto de hidruro sódico sin reaccionar y después la mezcla de reacción se extrajo dos veces en hidróxido sódico (NaOH) acuoso 0,1 N y después se lavó con salmuera. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4, se

PATENTES Y MARCAS
INGENIAN
C/ Cabarga, 113
Telef. 519 86 90 - MADRID

filtró y se concentró al vacío, dando 57 g del triflato **5A** bruto en forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 5B

(4-Metoxi-2-nitro-fenil)-[8-(1,1,2,2-tetrametil-propoxi)-quinolin-2-il]-amina

Se disolvieron el 8-(1,1,2,2-tetrametil-propoxi)-quinolin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico **5A** (9,81 g, 24,1 mmol) y 4-metoxi-2-nitroanilina (4,86 g, 28,9 mmol) en 100 ml de dioxano en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadieron carbonato de cesio ($CsCO_3$) (11,0 g, 33, 7 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) racémico (900 mg, 1,45 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (883 mg, 0,964 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 4 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se trató con DCM, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido rojo. El sólido se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con hexanos/DCM (3:1), dando 7,25 g del compuesto del título **5B** en forma de un sólido rojo.

Ejemplo 5C

4-Metoxi-N^1-[8-(1,1,2,2-tetrametil-propoxi)-quinolin-2-il]-benceno-1,2-diamina

Se disolvió la (4-metoxi-2-nitro-fenil)-[8-(1,1,2,2-

PETER FISH HANSEN
INGENIERO Y ABOGADO
C/ Serrano Nº 113
Teléf. 519 89 90 - MADRID

tetrametil-propoxi)-quinolin-2-il]-amina **5B** (21,9 g, 51,3 mmol) en una solución de 200 ml de etanol (EtOH) y 70 ml de THF, en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadió paladio al 10% sobre carbono (2,18 g) seguido por la adición gota a gota de 10 ml de hidrazina anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se filtró a través de Celite™ y el Celite™ se lavó con DCM. Los filtrados reunidos se concentraron al vacío y el residuo resultante se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Después, la capa de DCM se lavó de nuevo con $NaHCO_3$ saturado y después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando 18,3 g de un sólido castaño como el compuesto del título **5C**.

Ejemplo 5D

2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-ol.

Se disolvió la 4-metoxi-N^1-[8-(1,1,2,2-tetrametil-propoxi)-quinolin-2-il]-benceno-1,2-diamina **5C** (18,3 g, 46,1 mmol) en 40 ml de 2-metoxietanol, en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadió acetato de formamidina (5,28 g, 50,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 125°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 1,5 horas. El disolvente se retiró al vacío y el sólido resultante se trituró con éter etílico (Et_2O) y se secó al vacío, dando 13,3 g de un sólido rosa como el compuesto del título **5D**.

Ejemplo 5E

MARÍA MORENO
C/ Cartagena, 113
Teléf. 91 561 99 90 - MADRID

éster 2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico.

Se disolvió el 2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-ol **5D** (13,9 g, 47,8 mmol) en 100 ml de THF anhidro. A esta solución se añadió N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (20,3 g, 47,8 mmol) y posteriormente la solución se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió lentamente hidruro sódico (60% en aceite) (1,31 g, 54,9 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron 500 mg más de hidruro sódico (60% en aceite), seguido por 3,50 g de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se recogió en DCM. A esta solución se añadió lentamente 1,0 ml de agua para descomponer cualquier resto de hidruro sódico sin reaccionar. Posteriormente, la mezcla se repartió entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Después, la capa de DCM se lavó de nuevo con NaOH acuoso 0,1 N, seguido de salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío, dando 20,7 g de un sólido rosa como el compuesto del título bruto **5E**.

Ejemplo 5F

Éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-

PATENTES ELZABURU
MADRID

carbámico.

Se disolvieron el éster 2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico **5E** (15,0 g, 35,4 mmol) y éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (14,2 g, 70,9 mmol) en 200 ml de dioxano, en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadieron $CsCO_3$ (16,2 g, 49,6 mmol), BINAP racémico (1,28 g, 2,12 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,29 mg, 1,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío, dando una espuma naranja. La espuma se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (EtOAc)/DCM (5:1) a EtOAc/DCM (3:7), dando 12,3 g del compuesto del título **5F** en forma de un sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo 5G

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina.

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-carbámico **5F** (8,40 g, 17,7 mmol) en 50 ml de ácido trifluoroacético (TFA), en una atmósfera de N_2 seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de lo cual se concentró al vacío dando

ANGEL S. DE MARCOS
ING. ... Y ...MAN
C ... 113
Telef. ... 33 93 - MADRID

un aceite amarillo. El aceite se repartió entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. La capa de DCM se lavó de nuevo con NaOH acuoso 0,1 N. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró, dando 5,85 g del compuesto del título **5G** en forma de un sólido amarillo.

C.I. (Espectrometría de masas por ionización química) m/z 374 [M+1]; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,06 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,88 (m, 2 H), 2,90 (m, 3 H), 2,05 (m, 2 H), 1,83 (m, 2 H), 1,50 (s a, 2 H).

Ejemplo 6

1-[8-(4-Amino-piperidin-1-il)-quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol

Se disolvió la 1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina **5G** (500 mg, 1,10 mmol) en 10 ml de DCM, en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadió tribromuro de boro (300 μl, 3,30 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadieron 200 μl más de tribromuro de boro y la mezcla se agitó durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y el pH de la solución resultante se ajustó a 9 con la adición cuidadosa de carbonato sódico (Na_2CO_3). La suspensión se filtró y el sólido se lavó con

PATENTES Y MARCAS
INGELMO Y AL MAN
C. Serrano, 113
Teléf. 576 38 90 - MADRID

agua, seguido de Et_2O y después se secó al vacío, dando el compuesto del título 6 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 374 [M+1]: ^{1}H-RMN (DMSO) δ : 9,07 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 1 H), 3,72 (m, 2 H), 2,76 (m, 3 H), 1,88 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H).

Ejemplo 7

1-{2-[5-(Piridin-2-ilmetoxi)-benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-il}-piperidin-4-ilamina.

Ejemplo 7A

Éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-hidroxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-carbámico.

Se disolvió el 1-[8-(4-Amino-piperidin-1-il)-quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol 6 (460 mg, 1 30 mmol) en 5 ml de DMF anhidro, en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (279 mg, 1,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido amarillo. El sólido se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con EtOAc, dando

PETER BY
ARG
Tel

273 mg del compuesto del título **7A** en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 7B

Éster terc-butílico del ácido (1-{2-[5-(Piridin-2-ilmetoxi)-benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-il)-piperidin-4-il)-carbámico.

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-hidroxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il]-carbámico **7A** (73 mg, 0,16 mmol) en 1 ml de DMF anhidro, en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadieron (37 mg, 0,17 mmol) de bis(trimetil)sililamida potásica (95%), seguido por cloruro de 2-picolilo (25 µl, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró al vacío y después se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando un gel amarillo. El gel se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM a DCM/MeOH (98:2), dando 55 mg del compuesto del título **7B**.

Ejemplo 7C

1-{2-[5-(Piridin-2-ilmetoxi)-benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-il}-piperidin-4-ilamina

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido (1-{2-[5-(piridin-2-ilmetoxi)-benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-il}-

ARIAD
c/ Orense, 13
MADRID

piperidin-4-il)-carbámico **7B** (55 mg, 0,094 mmol) en 1 ml de TFA, en una atmósfera de N_2 seco y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío dando un aceite, que posteriormente se repartió entre NaOH acuoso 0,1 N y DCM. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando 38,9 mg de una película amarilla como el compuesto del título **7C**.

C.I. m/z 451 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,64 (s, 1 H), 8,60 (m, 1 H), 8,42 (dd, J = 1,5, 8,9 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,64-7,72 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,45 (M, 2 H), 7,40 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,18-7,25 (m, 3H), 5,29 (s, 2 H), 3,87 (m, 2H), 2,92 (m, 3 H), 2,04 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (s a, 2 H).

Ejemplo 8

{1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-dimetil-amina.

Se disolvió la 1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina **5G** (160 mg, 0,43 mmol) en 2 ml de cloroformo en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadieron 50 μl de formaldehído acuoso al 37% y 100 μl de ácido fórmico y la mezcla de reacción posteriormente se calentó a 65°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. La capa de DCM se

78

...MADRID

secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido naranja como el compuesto del título **8**.

C.I. m/z 402 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,65 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1 H), 4,00 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 2,80 (m, 2 H), 2,38 (m, 1 H), 2,37 (s, 6 H), 199 (m, 2 H).

Ejemplo 9

{4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-metil-amina

Ejemplo 9A

4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-benzaldehído.

Se disolvió el éster 2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico **5E** (265 mg, 0,630 mmol) en 3 ml de dioxano en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadió ácido 4-formilbenceno-borónico (145 mg, 0,940 mmol), fosfato potásico (267 mg, 1,26 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (36 mg, 0,032 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 105°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Después, la capa de DCM se lavó con salmuera, se

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C/ [illegible] nº. 113
Teléf. [illegible] - MADRID

secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido amarillo como el compuesto del título **9A** que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 9B

{4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-metil-amina

Se disolvió el 4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-benzaldehído **9A** (120 mg, 0,32 mmol) en 2 ml de metanol en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadieron 800 µl de una solución de metilamina 2,0 M en metanol y después se añadió gota a gota AcOH hasta que el pH de la solución fue ~5. A esta solución se añadió cianoborohidruro sódico ($NaCNBH_3$) (42 mg, 0,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y posteriormente se repartió entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. La capa de DCM se lavó de nuevo con NaOH acuoso 0,1 N, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío, dando 220 mg de un residuo verde. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (5/95) a DCM/MeOH (15/85) y después a DCM/MeOH/NH_4OH (15/84,5/0,5), dando 50 mg de un sólido blanco.

C.I. m/z 395 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,55 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,79

PATENTES GARRIGUES
Telef. 91 [illegible] MADRID

(d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,63 (m, 3 H), 7,56 (m, 1 H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 2,3, 8,9, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,43 (s a, 1 H).

Ejemplo 10

{4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-dimetil-amina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado para el Ejemplo 9, con la excepción de que se usó dimetilamina 2,0 M en metanol en lugar de metilamina 2,0 M en metanol en el Ejemplo 9B, dando el compuesto del título **10** en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 409 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,56 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,63 (m, 3 H), 7,56 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 2,3, 8,9, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,57 (s, 2 H), 2,35 (s, 6 H).

Ejemplo 11

Ciclopropil-{4-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-amina

Se disolvió el 4-{2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-il]-benzaldehído **9A** (50 mg, 0,13 mmol) en 500 μl de diclorometano (DCE) en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadieron 80 μl de AcOH, ciclopropilamina (50 μl,

PATENTES MORENO
113
MADRID

0,65 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico ($NaHB(OAC)_3$) (42 mg 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se añadieron 20 µl más de ciclopropilamina y 20 mg más de triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se repartió entre NaOH acuoso 0,1 N y DCM. La capa de DCM se lavó de nuevo con NaOH acuoso 0,1 N y después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando 60 mg del compuesto del título **11** en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 421 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,58 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,64 (m, 3 H), 7,59 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 6,75 (dd, J = 2,3, 8,9, 1 H), 3,97 (s, 2H), 3,86 (s, 3 H), 2,26 (m, 1 H), 1,95 (s a, 1 H), 0,49 (m, 4 H).

Ejemplo 12

terc-Butil-{4-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-amina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado para el Ejemplo 11, con la excepción de que se usó terc-butilamina en lugar de ciclopropilamina, dando el compuesto del título **12** en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 437 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,59 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,82

PATENTES MORENO
MADRID

(m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,65 (m, 3 H), 7,58 (m, 1 H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 2,3, 8,9, 1 H), 3,86 (s, 5 H), 1,24 (s, 9 H).

Ejemplo 13

4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencilamina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado para el Ejemplo 9, con la excepción de que se usó acetato amónico en lugar de metilamina 2,0 M en metanol en el Ejemplo 5B, dando un sólido amarillo. El sólido se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (5/95) a DCM/MeOH (15/85) y después a DCM/MeOH/NH_4OH (15/94,5/0,5), dando el compuesto del título **13** en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 381 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,59 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,78 (dd, J = 1,5, 7,3 Hz, 1 H), 7,66 (m, 3 H), 7,60 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 2,5, 8,9, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 1,78 (s a, 2 H).

Ejemplo 14

1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado para el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó 4-etoxi-2-

PETRUS MORENO
MADRID

nitroanilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina en la etapa 5B, dando el compuesto del título **14** en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 388 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,63 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1 H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 2,90 (m, 3 H), 2,04 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplo 15

{1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-dimetil-amina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado en el Ejemplo 8 con la excepción de que se usó la 1-[2-(5-etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina **14** en lugar de la 1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina **5G**, dando el compuesto del título **15** en forma de un sólido amarillo.

c.I. m/z 416 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,65 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1 H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,00 (m, 2H), 2,80 (m, 2 H), 2,40 (m, 1 H), 2,38 (s, 6 H), 2,00 (m, 2 H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplo 16

DR MORENO
MAN
113
MADRID

1-[2-(5-Trifluorometoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado en el Ejemplo 5 con la excepción de que se usó 2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina en la etapa 5B, dando el compuesto del título **16** en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 428 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,74 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 3,87 (m, 2 H), 2,90 (m, 3 H), 2,05 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,71 (s a, 2 H).

Ejemplo 17

{4-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-metil-amina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado para el Ejemplo 9 con la excepción de que se usó 4-etoxi-2-nitroanila en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina en la etapa 5B, dando el compuesto del título **17** en forma de un sólido castaño.

C.I. m/z 409 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,54 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,62 (m, 3 H), 7,54 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 2,5, 8,9, 1 H), 4,04 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,97 (s a, 1 H), 2,55

PATENTIA KOCH MORENO
ING
Tel

(s, 3 H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplo 18

Ciclopropil-{4-[2-(5-etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-amina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado para el Ejemplo 11 con la excepción de que se usó 4-etoxi-2-nitroanilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina en la etapa 5B, dando el compuesto del título **18** en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 435 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,57 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,65 (m, 3 H), 7,58 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 6,76 (dd, J = 2,5, 9,1, 1 H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 2,28 (m, 1 H), 1,93 (s a, 1 H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,48 (m, 4 H).

Ejemplo 19

terc-Butil-{1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-amina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado para el Ejemplo 12 con la excepción de que se usó 4-etoxi-2-nitroanilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina en la etapa 5B, dando el compuesto del título **19** en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 451 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,55 (s, 1 H),

PATENTES MORENO
INC
Teléf. 91
MADRID

8,33 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 1,3, 8,1 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,65 (m, 3 H), 7,55 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 2,5, 8,9, 1 H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,28 (s, 9 H).

Ejemplo 20

{1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il}-piperidin-4-il}-dimetil-amina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado para el Ejemplo 10 con la excepción de que se usó 4-etoxi-2-nitroanilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina en la etapa 5B, dando el compuesto del título **20** en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 423 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,57 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,64 (m, 3 H), 7,56 (m, 1 H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,9, 1 H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,31 (s, 6 H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplo 21

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ona.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado para el Ejemplo 5 con la excepción de que se usó 4-piperidona en

PATENTES E. BLUM MORENO
INGENIERO Y LETRADO
C/ Serrano, 113
Teléf. 519 30 90 - MADRID

lugar del éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico en la etapa 5F, dando el compuesto del título **21** en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 373 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,67 (s, 1 H), 8,35 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 1,3, 8,2, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,71 (m, 4 H), 2,79 (m, 4 H).

Ejemplo 22

1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ona.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado para el Ejemplo 21 con la excepción de que se usó 4-etoxi-2-nitroanilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina en la etapa 5B, dando el compuesto del título **22** en forma de un sólido blanco.

C.I. M/z 387 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,57 (s, 1 H), 8,30 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 1,3, 8,1, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,30 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1 H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,65 (m, 4 H), 2,74 (m, 4 H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplo 23

1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il-)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ol.

PE... DE MORENO
... MAN
... 113
Tele... 26 80 - MADRID

Se disolvió la 1-[2-(5-etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ona **22** (140 mg, 0,36 mmol) en 1,5 ml de metanol, en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadió borohidruro sódico (14 mg, 0,36 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción después se concentró al vacío y se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ saturado acuoso. Después, la capa de DCM se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando una espuma verde. La espuma se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (1/99) a MeOH/DCM (4/96), dando el compuesto del título **23** en forma de una espuma amarilla.

C.I. m/z 389 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,65 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1 H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,97 (m, 1 H), 3,75 (m, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 2,10 (m, 2 H), 1,96 (m, 2 H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplo 24

Ciclopropil-(1-[2-(5-etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il)-amina.

Se disolvió la 1-[2-(5-etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ona **22** (130 mg, 0,340 mmol) en 1,5 ml de DCE, en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadieron ciclopropilamina (110 μl, 1,7 mmol) y 200 μl de

Telef. 91 [illegible] MADRID

AcOH y la solución se agitó durante 10 minutos. A esta solución se añadió $NaHB(OAc)_3$ (107 mg, 0,50 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. La capa de DCM se lavó de nuevo con NaOH acuoso 0,1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando 150 mg de una espuma verde. La espuma se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (2/99) a MeOH/DCM (4/96), dando el compuesto del título **24** en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 428 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,64 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1 H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,91 (m, 2 H), 2,90 (m, 3 H), 2,25 (m, 1 H), 2,16 (m, 2 H), 1,83 (m, 2 H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,43 (m, 2 H), 0,42 (m, 2 H).

Ejemplo 25

terc-Butil-{1-[2-(5-etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-amina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado para el Ejemplo 24 con la excepción de que se usó terc-butilamina en lugar de ciclopropilamina, dando el compuesto del título **25** en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 444 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,65 (s, 1 H),

PATENTES ESPAÑOLAS
INGENIERO
C/ [illegible], 113
Telef. [illegible] MADRID

8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7245 (m, 1 H), 7,08 (dd, J = 2,5, 8,91 Hz, 1 H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,90 (m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,79 (m, 1H), 2,00 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,17 (s, 9H).

Ejemplo 26

{1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-metil-amina.

Se disolvió la 1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ona **21** (200 mg, 0,540 mmol) en 2 ml de MeOH, en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadieron 1,34 ml de una solución 2,0 M de metilamina en metanol y después se añadió AcOH hasta que el pH fue ~5. A esta solución se añadió $NaCNBH_3$ al 95% (93 mg, 0,540 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y posteriormente se repartió entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Después, la capa de DCM se lavó de nuevo con NaOH acuoso 0,1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando una espuma verde. La espuma se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (5/95) a MeOH/DCM (10/90) y después a MeOH/DCM/NH_4OH (10/89/1), dando el compuesto del título **22** en forma de un sólido verde.

PATENTES MARCA MARTINEZ
INGENIERO
C/ ... 113
Telef. 91 ... - MADRID

C.I. m/z 388 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,65 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,46 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,08 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 2,90 (m, 2 H), 2,62 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,14 (m, 2 H), 1,82 (m, 2 H), 1,75 (s a, 1H).

Ejemplo 27

2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-8-(1-oxa-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-quinolina.

Se disolvió yoduro de trimetilsulfonio (326 mg, 1,60 mmol) en 6 ml de dimetilsulfóxido anhidro, en una atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta solución hidruro sódico (60% en aceite) (67,7 mg, 1,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta solución se añadió una solución de la 1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il}-piperidin-4-ona **21** (450 mg, 1,21 mmol) en 4 ml de dimetilsulfóxido anhidro y la mezcla de reacción se agitó posteriormente durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó 3 veces más con agua y después con salmuera. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando una espuma amarilla como el compuesto del título **27**.

C.I. m/z 387 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,64 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,68

PATENTES MARIA MORENO
ING. C. VALIAN
c/ Velazquez, 113
Telef. 576 39 00 - MADRID

(d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 7,34 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,06 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,68 (m, 2 H), 3,41 (m, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 2,32 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H).

Ejemplo 28

4-Dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ol.

Se suspendieron la 2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-8-(1-oxa-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-quinolina **23** (250 mg, 0,647 mmol) y 2 ml de dimetilamina 2,0 M en THF en 2 ml de metanol en un vial a presión. El vial se tapó, se calentó a 65°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío dando un sólido amarillo. El sólido se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (10/90) a MeOH/DCM/NH_4OH (10/89/1), dando 160 mg del compuesto del título **28** en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 432 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,64 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,46 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,01 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,68 (m, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 2,42 (s, 8 H), 2,00 (m, 2 H), 1,90 (s a, 1 H), 1,79 (m, 2 H).

Ejemplo 29

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-4-

PATENTES MORENO
C/ ALCALA, 113
28009 - MADRID

metilaminometil-piperidin-4-ol.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado en el Ejemplo 28 con la excepción de que se usó metilamina 2,0 M en metanol en lugar de dimetilamina 2,0 M en THF, dando el compuesto del título **29**.

C.I. m/z 418 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,65 (s, 1 H), 8,32 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,46 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,02 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,70 (m, 2 H), 3,23 (m, 2 H), 2,65 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,04 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H).

Ejemplo 30

4-Aminometil-1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ol

Se siguió el mismo procedimiento que el usado en el Ejemplo 28, con la excepción de que se usó hidróxido amónico en lugar de dimetilamina 2,0 M en THF y el disolvente fue THF en lugar de metanol, dando el compuesto del título **30**.

C.I. m/z 404 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,65 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 2,3, 8,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).

Ejemplo 31

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-pirrolidin-3-ilamina

PATENTES Y MARCAS MORENO
INGENIERO ELZABURU
c. Serrano, 113
Telef. 519 83 90 - MADRID

Se siguió el mismo procedimiento que el usado en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó (+/-)-3-(t-butoxicarbonil amino)-pirrolidina en lugar del éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il carbámico en la etapa 5F, dando el compuesto del título del compuesto 31 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 360 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,61 (s, 1H), 8,23 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,92 (s a, 2H), 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 32

1-[2-Benzoimidazol-1-il-quinolin-8-il)-piperidin-4-ilamina

Ejemplo 32A

8-Benciloxi-quinolin-2-ilamina

Se disolvió 2-amino-8-hidroxiquinolina al 98% (20,0 g, 122 mmol) en 50 ml de DMF anhidro en una atmósfera de N_2 seco. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, después de lo cual se añadió lentamente hidruro sódico (60% en aceite) (4,89 g, 122 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A esta solución se añadió bromuro de bencilo (14,5 ml, 122 mmol) y la mezcla de reacción se calentó posteriormente a temperatura ambiente y se agitó durante una

PABLO MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ ... 113
Telef. 57... - MADRID

noche. La mezcla de reacción después se filtró y el sólido resultante se lavó con Et_2O y después se secó al vacío, dando 29,4 g del compuesto del título **32A** en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 32B

(8-Benciloxi-quinolin-2-il)-(2-nitro-fenil)-amina.

Se disolvieron la 8-benciloxi-quinolin-2-ilamina **32A** (3,50 g, 14,0 mmol) y 1-bromo-2-nitrobenceno (3,20 g, 15,4 mmol) en 70 ml de dioxano en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadió $CsCO_3$ (18,3 g, 56,0 mmol), BINAP racémico (1,00 g, 1,68 mmol) y tri(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (513 mg, 0,560 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se hizó reaccionar a esta temperatura durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se trató con DCM, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido rojo. El sólido se cromatografió sobre gel de sílcie ultrarrápido, eluyendo con DCM, dando 5,16 g del compuesto del título **32B** en forma de un sólido naranja.

Ejemplo 32C

2-(2-Amino-fenilamino)-quinolin-8-ol

Se suspendió la (8-benciloxi-quinolin-2-il)-(2-nitro-fenil)-amina **32B** (5,16 g, 13,9 mmol) en 60 ml de EtOH en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadieron formiato amónico (17,5 g, 278 mmol) y 550 mg de hidróxido de paladio

PATENTES E.M. TORRENO
INGLES Y LEMAN
C. [illegible], 113
Teléf. 91[illegible] - MADRID

al 20% sobre carbono. La mezcla de reacción se calentó a 78°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite™. El Celite™ se lavó con etanol, los filtrados se reunieron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título **32C** que posteriormente se llevó en bruto a la siguiente etapa.

Ejemplo 32D

1-(2-Benzoimidazol-1-il-quinolin-8-il)-piperidin-4-ilamina

Se siguió el mismo procedimiento que el usado en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó el compuesto 2-(2-amino-fenilamino)-quinolin-8-ol **32C** en lugar del 2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-ol **5D** en la etapa 5E, dando el compuesto del título **32D**.

C.I. m/z 344 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,71 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36-7,49 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,28 (s a, 2H).

Ejemplo 33

1-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-quinolin-8-il)-piperidin-4-ilamina

Se siguió el mismo procedimiento que el usado en el Ejemplo 32, con la excepción de que se usó 2-cloro-3-nitropiridina en lugar de 1-bromo-2-nitrobenceno en la etapa 32B, dando el compuesto del título **33**.

PATENTES ESPAÑOLAS
INCLUIDAS EN PCT
MADRID

C.I. m/z 345 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 9,36 (s, 1H), 9,00 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, J= 1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, J= 1,4, 8,1, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (dd, J= 4,8, 8,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, J= 1,7, 7,1, 1 H), 3,93 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (s a, 2H), 1,88 (m, 2H).

Ejemplo 34

1-{2-[5-(4-Metoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-il}-piperidin-4-ilamina

Ejemplo 34A

4'-Metoxi-3-nitro-bifenil-4-ilamina.

A una solución de 30 ml de agua y 40 ml de dioxano se añadieron ácido 4-metoxifenilborónico (1,69 g, 11,1 mmol), 4-bromo-2-nitroanilina (2,18 g, 10,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (580 mg, 0,502 mmol) y Na_2CO_3 (6,00 g, 56,6 mmol) en una atmósfera de N_2 seco. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a 80°C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La mezcla de reacción después se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM después se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente, partiendo de DCM/hexanos (1:1) y después DCM, dando 2,38 g del compuesto del título **34**.

Ejemplo 34B

PE... B. DE MORENO
...LEMAN
...13
...MADRID
Telef. ...

1-{2-[5-(4-Metoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-il}-piperidin-4-ilamina.

Se siguió el mismo procedimiento que el usado en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó 4'-metoxi-3-nitro-bifenil-4-ilamina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina en la etapa 5B, dando el compuesto del título **34B**.

C.I. m/z 450 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,71 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (dd, J= 1,3, 5,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J= 2,1, 6,9 Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,88 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,83 (m, 4H).

Ejemplo 35

(4-{2-[5-(4-Metoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-il}-bencil)-amina

Se siguió el mismo procedimeinto que el usado en el Ejemplo 9, con la excpción de que se usó la 4'-metoxi-3-nitro-bifenil-4-ilamina **34A** en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina en la etapa 5B, dando el compuesto del título **35**.

C.I. m/z 471 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,60 (s, 1H), 8,27 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,47-7,57 (m, 5H), 7,31 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,87 (s a, 1H), 2,55 (s, 3H).

99

PETER ... MADRID

Ejemplo 36

1-[2-(5-Ciclopropilmetoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina

Ejemplo 36A

Éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-hidroxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-carbámico

Se disolvió el 1-[8-(4-amino-piperidin-1-il)-quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol **6** (3,20 g, 6,76 mmol) en 20 ml de DMF anhidro en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,11 g, 5,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se cromatografió posteriormente sobre gel de sílice ultrarrápido, eluyendo con un gradiente de EtOAc/DCM (30:70) a EtOAC, dando 1,80 g del compuesto del título **36A**.

Ejemplo 36B

1-[2-(5-Ciclopropilmetoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina.

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-hidroxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il)-carbámico **36A** (200 mg, 0,435 mmol) en 1,5 ml de DMF anhidro en una atmósfera de N_2 seco. A esta solución se añadió $CsCO_3$ (170 mg, 0,520 mmol) seguido por bromuro de ciclopropilmetano (46 μl, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó

PATENTES ESPAÑOLAS
INGENIERO
MADRID

posteriormente a 65°C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó cuatro veces más con agua y después con salmuera. Después el EtOAc se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío y el aceite verde resultante se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM (2:98), dando un aceite verde. El aceite se disolvió en 1,5 ml de TFA en una atmósfera de N_2 seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de lo cual se concentró a vacío y el residuo resultante se repartió entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Después, la capa de DCM se lavó con salmuera básica (pH = 10), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, dando 118 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo **36B**.

C.I. m/z 414 [M+1]; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,30 (d, J= 2,5 Hz, 1H); 7,24 (m, 1H), 7,09 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz), 3,87 (m, 4H), 2,87 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,56 (s a, 2H), 1,32 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,39 (m, 2H).

Los siguientes ensayos biológicos son útiles en la práctica general de la tecnología descrita en el presente

PATENTES H. DE MORENO
ADRID

documento.

Ejemplo 37

La actividad *in vitro* de los compuestos de fórmulas 1, 2 y 3 en la inhibición del receptor de PDGFβ puede determinarse por el siguiente procedimiento.

La inhibición de la actividad tirosina quinasa puede medirse usando una enzima recombinante en un ensayo que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación del sustrato exógeno polyGluTyr (PGT, Sigma™, 4:1). El dominio citoplásmico del receptor de PGDFβ humano (aminoácidos 559-1106) se expresa en células de insecto Sf9 como una proteína de fusión de glutatión S-transferasa (GST), usando el sistema de expresión de baculovirus. La proteína después se purifica de los lisados de estas células usando columnas de afinidad glutatión-agarosa.

El ensayo enzimático se realiza en placas de 96 pocillos que se recubren con el sustrato PGT (0,625 μg de PGT por pocillo). Los compuestos de ensayo se diluyen en dimetilsulfóxido (DMSO), y después se añaden a las placas de PGT, de forma que la concentración final de DMSO en el ensayo sea del 1,6% (v/v). La enzima recombinante se diluye en tampón de fosforilación (Hepes 50 mM, pH 7,3, NaCl 125 mM, $MgCl_2$ 24 mM)). La reacción se inicia mediante la adición de ATP a una concentración final de 10 μM. Después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente con

PE... MAN
...13
...MADRID
Telef. ...

agitación, la reacción se aspira y las placas se lavan con tampón de lavado (Tween-20 al 0,1% que contiene PBS). La cantidad de PGT fosforilado se cuantifica mediante incubación con un anticuerpo PY-54 (Transduction Labs) conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP), revelando con TMB peroxidasa (TMB es 3,3',5,5'-tetrametilbencidina) y detección en un lector de Microplacas BioRad™ a 450 nM. La inhibición de la actividad enzimática quinasa por el compuesto de ensayo se detecta como una reducción de la absorbancia y la concentración del compuesto que se requiere para inhibir la señal en un 50% (en las circunstancias del ensayo) se indica como el valor de CI_{50} para el compuesto de ensayo.

Para medir la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad tirosina quinasa PDGFβ para la proteína de longitud completa que existe en un contexto celular, pueden usarse las células endoteliales aórticas porcinas (PAE) transfectadas con el PDGFβ humano (Westermark, Bengt y col., PNAS 87, páginas 128-132, 1990). Las células se cultivan y se dejan unir a placas de 96 pocillos en el mismo medio (F12 de Ham) con un FBS (suero bovino fetal) al 10% durante 6-8 horas. Las células se lavan, se vuelven a alimentar con medio sin suero y se dejan incubar durante una noche. Inmediatamente antes de administrar el compuesto, las células se vuelven a alimentar con el medio sin suero. Se diluyen los compuestos de ensayo disueltos en DMSO en el medio

PATENTES MARK MORENO
INGENIERO ... 113
... MADRID
Tel... Fax ...

(concentración final de DMSO 0,5% (v/v)). Al final de una incubación de 10 minutos, se añade PDGF-BB (100 ng/ml final) al medio para una incubación de 8 minutos. Las células se lavan con HBSS, se lisan en 50 µl de tampón HNTG (Hepes 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Triton™ X-100 al 0,2%, glicerol al 10% más PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo) 0,2 mM, 1 µg/ml de pepstatina, 1 µg/ml de leupeptina, 1 µg/ml de aprotonina, pirofosfato sódico 2 mM y ortovanadato sódico 2 mM) y después se diluyen con 50 µl de tampón de dilución HG (Hepes 20 mM, pH 7,5, glicerol al 10%, PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo)) 0,2 mM, 1 µg/ml de pepstatina, 1 µg/ml de leupeptina, 1 µg/ml de aprotonina, pirofosfato sódico 2 mM y ortovanadato sódico 2 mM). El grado de fosforilación de PDGFβ se mide usando un ensayo ELISA. Las placas de 96 pocillos recubiertas con proteína A se bloquean con Superblock (Pierce) y se recubren con 0,5 µg por pocillo de anticuerpo anti-PDGFRβ (Santa Cruz).

De las placas se retira todo el anticuerpo no unido antes de la adición del lisado celular. Después de una incubación a temperatura ambiente durante 2 horas de los lisados (50 µl) con el anticuerpo PDGFRβ, se cuantifica la fosfotirosina asociada a PDGFRβ mediante revelado con el anticuerpo PY-54 conjugado con HRP y TMB como se ha descrito anteriormente. La capacidad de los compuestos para inhibir la reacción de autofosforilación estimulada por PDGF-BB en

PERELLÓ NOMEN MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
C/ ... 113
Telef. 91 ... MADRID

un 50% en las condiciones usadas, con respecto a los controles estimulados con PDGF-BB, se presenta como el valor de CI_{50} para el compuesto de ensayo.

Ejemplo 38

Ensayo de la Actividad de Inhibición Hacia el Receptor KDR/VEGF

La actividad *in vitro* de los compuestos para inhibir el receptor KDR/VEGF puede determinarse por el siguiente priocedimiento.

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad tirosina quinasa puede medirse usando una enzima recombinante en un ensayo que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación del sustrato exógeno, polyGluTyr (PGT, Sigma™, 4:1). El dominio quinasa del receptor KDR/VEGF humano (aminoácidos 805-1350) se expresa en células de insecto Sf9 como una proteína de fusión de glutatión S-transferasa (GST) usando el sistema de expresión de baculovirus. La proteína se purifica de los lisados de estas células usando columnas de afinidad de glutatión-agarosa. El ensayo enzimático se realiza en placas de 96 pocillos que se recubren con el sustrato PGT (0,625 µg de PGT por pocillo). Los compuestos de ensayo se diluyen en dimetilsulfóxido (DMSO) y después se añaden a las placas de PGT de forma que la concentración final de DMSO en el ensayo sea del 1,6% (v/v). La enzima recombinante se diluye en

PATENTES MORENO
INGENIERIA Y CONSULTORIA
C/ [illegible], 113
Tels. [illegible] - MADRID

tampón de fosforilación (Hepes 50 mM, pH 7,3, NaCl 125 mM, $MgCl_2$ 24 mM). La reacción se inicia mediante la adición de ATP a una concentración final de 10 μM. Después de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente con agitación, la reacción se aspira y las placas se lavan con tampón de lavado (Tween-20 al 0,1% que contiene PBS). La cantidad de PGT fosforilado se cuantifica mediante incubación con un anticuerpo PY-54 (Transduction Labs.) conjugado con HRP (HRP es peroxidasa de rábano picante), revelando con TMB peroxidasa (TMB es 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina), y la reacción se cuantifica en un lector de Microplacas BioRad™ a 450 nM. La inhibición de la actividad enzimática quinasa por el compuesto de ensayo se detecta como una reducción de la absorbancia y la concentración del compuesto que se requiere para inhibir la señal en un 50% se presenta como el valor de CI_{50} para el compuesto de ensayo.

Para medir la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad tirosina quinasa de KDR por la proteína de longitud completa que existe en un contexto celular, pueden usarse las células endoteliales aórticas porcinas (PAE) transfectadas con el KDR humano (Waltenberger y col., J. Biol. Chem. 269:26988, 1994). Las células se cultivan y se dejan unir a placas de 96 pocillos en el mismo medio (F12 de Ham) con un FBS (suero bovino fetal) al 10%. Las células se lavan, se vuelven a alimentar con medio sin suero que contien

PATENTES RYAN MORENO
... 113
... MADRID

un 0,1% (v/v) de albúmina de suero bovino (BSA) y se dejan incubar durante 24 horas. Inmediatamente antes de administar el compuesto, las células se vuelven a alimentar con el medio sin suero (sin BSA). Los compuestos de ensayo, disueltos en DMSO, se diluyen en el medio (concentración final de DMSO 0,5% (v/v)). Después de una incubación de 2 horas, se añade $VEGF_{165}$ (50 ng/ml final) al medio para una incubación de 8 minutos. Las células se lavan y se lisan en tampón HNTG (Hepes 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Triton™ X-100 al 0,2%, glicerol al 10% más PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo) 0,2 mM, 1 µg/ml de pepstatina, 1 µg/ml de leupeptina, 1 µg/ml de aprotonina, pirofosfato sódico 2 mM y ortovanadato sódico 2 mM). El grado de fosforilación de KDR se mide usando un ensayo ELISA. Las placas de 96 pocillos se recubren con 1 µg por pocillo de anticuerpo de cabra anti-conejo. El anticuerpo no unido se retira por lavado de la placa y los sitios restantes se bloquean con tampón Superblock (Pierce) antes de la adición del anticuerpo anti-flk-1 C-20 (0,5 µg por placa, santa Cruz). Todo el anticuerpo no unido se retira de las placas por lavado antes de la adición del lisado celular. Después de una incubación de 2 horas de los lisados con el anticuerpo flk-1, se cuantifica la fosfotirosina asociada a KDR mediante revelado con el anticuerpo PY-54 conjugado con HRP y TMB, como se ha descrito anteriormente. La capacidad de los compuestos para inhibir la reacción de

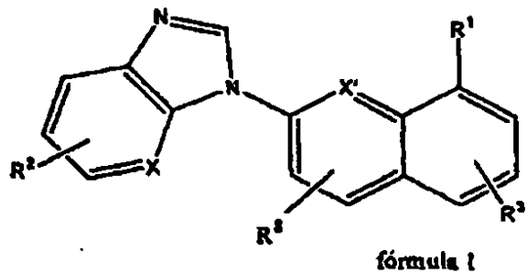
PATRICIA ROSA MORENO
INGENIERO DE PATENTES
C/ [illegible] 113
[illegible] MADRID

autofosforilación estimulada por VEGF en un 50% con respecto a los controles estimulados con VEGF se presenta como el valor de CI_{50} para el compuesto de ensayo.

PATRICIA PONS MORENO
ADRID

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula 1



fórmula I

o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

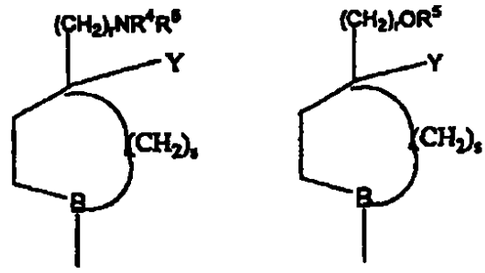
cada uno de X y X' es, independientemente, CH o N;

R^1 se selecciona entre los grupos compuestos por

(a) -aril(C_6-C_{10})$(CH_2)_pNR^4R^5$, -aril(C_6-C_{10})$(CH_2)_pOR^4$, -heteroaril(C_5-C_{10})$(CH_2)_pNR^4R^5$, -heteroaril(C_5-C_9)$(CH_2)_pOR^4$, heterocicloalquil(C_3-C_{10})$(CH_2)_tNR^4R^5$, -heterocicloalquil(C_3-C_{10})$(CH_2)_pOR^4$, -cicloalquil(C_3-C_{10})$(CH_2)_tNR^4R^5$, -cicloalquil(C_3-C_{10})$(CH_2)_pOR^4$, $-O(CH_2)_qNR^4R^5$, $-O(CH_2)_qOR^4$, $-COOR^4$, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_pNR^4R^5$ y $-CONR^4R^5$; siendo p de 1 a 5, siendo q de 2 a 5 y siendo t de 0 a 4, o

(b) se selecciona entre los grupos compuestos por

PATENTES MORENO
ING.
C.
Tels.
MADRID



en las que

r es 0-4;

Y es $-OR^4$ o $-NR^4R^5$ cuando r es 1-4, o Y es H cuando r es 0-4;

B es N cuando s es 1-4 o es CH cuando s es 0-4;

cada vez que aparecen R^2 y R^8, se seleccionan independientemente entre los grupos compuestos por:

(a) $-OR^4$, $-NR^4R^5$, -arilo(C_6-C_{10}), halo, CN, CF_3, NO_2, $-OCF_3$, -alquilo(C_1-C_6), $-(CH_2)_tC(O)H$, $-(CH_2)_tC(=N-OR^4)(R^4)$, -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alquenil(C_2-C_6)OR^4, -alquinil(C_2-C_6)OR^4, -alquenil(C_2-C_6)NR^4R^5, -alquinil(C_2-C_6)NR^4R^5, -alquenil(C_2-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), -alquinil(C_2-C_6)-heteroarilo(C_5-C_{10}), -alquenil(C_2-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), -alquinil(C_2-C_6)-arilo(C_6-C_{10}), alquenil(C_2-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), -alquinil(C_2-C_6)-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), -alquenil (C_2-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}), -alquinil(C_2-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_{10}), $-O(CH_2)_qNR^4R^5$, $-O(CH_2)_qOR^4$, $-O(CH_2)_qC(O)R^4$, $-NR^4(CH_2)_qC(O)R^4$, $-O(CH_2)_qC(O)NR^4R^5$, $-NR^4(CH_2)_qC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_tNR^4R^5$, $-(CH_2)_tOR^4$, $-(CH_2)_tC(O)R^4$, $-(CH_2)_tC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_tS(O)_vR^4$, $-(CH_2)_tS(O)_wNR^4R^5$, $-O(CH_2)_qS(O)_vR^4$, $-NR^4(CH_2)_qS(O)_vR^4$, $-S(O)_v(CH_2)_qS(O)_vR^4$, -

PETER ... MORENO
... AN
... AORID

$S(O)_v(CH_2)_qS(O)_wNR^4R^5$, -heteroarilo($C_5$-$C_{10}$), $-SR^4$, $-SOR^4$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)NR^4R^5$, $-NR^4S(O)_2N(R^4)(R^5)$, $-NR^4S(O)_2R^4$, $-O(CH_2)_q$-heteroarilo(C_5-C_{10}), $-NR^4(CH_2)_q$-heteroarilo(C_5-C_{10}), $-S(O)_v(CH_2)_t$-heteroarilo(C_5-C_{10}) y $-(CH_2)_t$-heteroarilo(C_5-C_{10}), siendo q 2-5; siendo v 0-2; siendo w 1-2 y siendo t 0-4; o se selecciona entre

(b) -heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), $-O(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), $-(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), $-S(O)_v(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), $-NR^4(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), -cicloalquilo(C_3-C_{10}), -cicloalquilo(C_3-C_{10}), $-O(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), $-(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), $-S(O)_v(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}) y $-NR^4(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), siendo t 1-4, siendo v 0-2 y siendo w 1-2;

R^3, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre los grupos compuestos por -alquilo(C_1-C_6), $-(CH_2)_tC(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tC(O)R^6$, $-(CH_2)_tS(O)_vR^6$, $-(CH_2)_tS(O)_wNR^6R^7$, $-(CH_2)_t$-heteroarilo(C_5-C_{10}), $-(CH_2)_t$-arilo(C_5-C_{10}), $-(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), $-(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), $-(CH_2)_qNR^6R^7$ y $-(CH_2)_qOR^6$, siendo q 2-5, siendo t 0-4, siendo v 0-2 y siendo w 1-2;

R^4 y R^5, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente entre los grupos compuestos por H, -alquilo(C_1-C_6), $-(CH_2)_tC(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tC(O)R^6$, $-(CH_2)_tS(O)_vR^6$, $-(CH_2)_tS(O)_wNR^6R^7$, $-(CH_2)_t$-heteroarilo(C_5-C_{10}), $-(CH_2)_t$-arilo(C_6-C_{10}),

...ARIO
...LMAN
...ORID

$-(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}), $-(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), $-(CH_2)_qNR^6R^7$ y $-(CH_2)_qOR^6$, siendo q 2-5, siendo t 0-4, siendo v 0-2 y siendo w 1-2; y

R^6 y R^7, cada vez que aparecen, se seleccionan entre los grupos compuestos por H, -alquilo(C_1-C_6), $-(CH_2)_t$-arilo(C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$-heteroarilo(C_5-C_{10}), $-(CH_2)_t$-heterocicloalquilo(C_3-C_{10}) y $-(CH_2)_t$-cicloalquilo(C_3-C_{10}), siendo t 0-4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que un grupo arilo(C_6-C_{10}) que es o que está incluido en un grupo R es fenilo o naftilo, y está opcionamente sustituido con uno o más grupos, estando seleccionado cada uno independientemente entre hidroxi, amino, halo, trihalometilo, -alquilo(C_1-C_6), -alquinilo(C_1-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-amino-, dialquil$((C_1-C_6)_2)$-amino-, carboxi, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo-, aciloxi(C_1-C_6)- y acil(C_1-C_6)-amino-.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que un grupo heteroarilo(C_5-C_{10}) que es o que está incluido en un grupo R^1, R^2, R^3 o R^4 se selecciona entre el grupo compuesto por furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-

PÉREZ-LLORCA ABOGADOS
INGENIEROS
c/ Príncipe de Vergara, 113
Teléf. 519 [illegible] 80 - MADRID

triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo, y está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos, estando seleccionado cada uno independientemente entre hidroxi, amino, halo, trihalometilo, -alquilo(C_1-C_6), -alquinilo(C_1-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -alquil(C_1-C_6)-amino, -dialquil((C_1-C_6)$_2$)-amino-, carboxi, alcoxi(C_1-C_6)-carbonilo-, aciloxi(C_1-C_6)- y acil(C_1-C_6)-amino.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que un grupo heterocicloalquilo(C_3-C_{10}) que es o está incluido en un grupo R se selecciona entre el grupo compuesto por pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo,

PATENTES ELZABURU MORENO
c/ Orense, 113
Telef. 91[illegible] - MADRID

tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, cromenilo y cromanilo, en los que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre hidroxi, halo, amino, trifluorometilo, hidroxi-alquilo(C_2-C_6)-, alcoxi(C_1-C_6)-, aciloxi(C_1-C_6)-, alquil(C_1-C_6)-amino-, (alquil(C_1-C_6))$_2$-amino, acil(C_1-C_6)-amino-, ciano, nitro, carboxi, tiol, compuestos de sulfonilo, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), acil(C_1-C_6)-amino-, ciano-alquilo(C_1-C_6)-, trifluorometil-alquilo(C_1-C_6)-, alquil(C_1-C_3)(difluorometilen)alquilo(C_1-C_3)-, halo-alquilo(C_1-C_6)- o nitro-alquilo(C_1-C_6)-.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que un grupo cicloalquilo (C_3-C_{10}) que es o está incluido en un grupo R se selecciona entre el grupo compuesto por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclobutadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]heptano y su forma norborn-2-eno insaturado, estando dichos anillos opcionalmente sustituidos con hidroxi,

PATRICIA LÓPEZ ARRIERO
INGLÉS Y ALEMÁN
C. [illegible], 113
Telef. 5[illegible] - MADRID

halo, amino, trifluorometilo, hidroxi-alquilo (C_2-C_6)-, alcoxi(C_1-C_6)-, aciloxi(C_1-C_6)-, alquil(C_1-C_6)-amino, (alquil(C_1-C_6))$_2$-amino, acil(C_1-C_6)-amino-, ciano, nitro, carboxi, tiol, compuestos de sulfonilo, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), acil(C_1-C_6)-amino-, ciano-alquilo(C_1-C_6)-, trifluorometil-alquilo(C_1-C_6)-, alquil (C_1-C_3)(difluorometilen)-alquilo(C_1-C_3)-, halo-alquilo(C_1-C_6)- o nitro-alquilo(C_1-C_6).

6. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo compuesto por:

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina;

1-[8-(4-Amino-piperidin-1-il)-quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol;

1-{2-[5-(Piridin-2-ilmetoxi)-benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-il}-piperidin-4-ilamina;

{1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-dimetil-amina;

{4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-metil-amina;

{4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-dimetil-amina;

Ciclopropil-{4-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-amina;

...RRENO
...ALEMAN
...sina, 113
Telef. 91... - MADRID

terc-Butil-{4-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-amina;

4-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencilamina;

1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina;

{1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-dimetilamina;

1-[2-(5-Trifluorometoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina;

{4-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-metil-amina;

Ciclopropil-{4-[2-(5-etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-bencil}-amina;

terc-Butil-{1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-amina;

{1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-dimetil-amina;

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ona;

1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ona;

1-[2-(5-Etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ol;

terc-Butil-{1-[2-(5-etoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-

ARIAS & ARIAS
ING. C. 113
MADRID

piperidin-4-il}-amina;

{1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-il}-metil-amina;

2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-8-(1-oxa-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)-quinolina;

4-Dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ol;

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-4-metilaminometil-piperidin-4-ol;

4-Aminometil-1-[2-(5-metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ol;

1-[2-(5-Metoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-pirrolidin-3-ilamina;

1-(2-Benzoimidazol-1-il-quinolin-8-il)-piperidin-4-ilamina;

1-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-quinolin-8-il)-piperidin-4-ilamina;

1-{2-[5-(4-Metoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-il}-piperidin-4-ilamina; y

1-[2-(5-Ciclopropilmetoxi-benzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina.

7. Una composición farmacéutica para inhibir la proliferación celular en un paciente mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, incluyendo una sal, solvato

PATRICIA IGEA MORENO
INGENIERO AGRONOMO
C/ [illegible], 113
Tel. [illegible] - MADRID

o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende además un agente adicional que modula el sistema inmune de los mamíferos, o que es un agente anti-tumoral, o un agente anti-inflamatorio.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicho agente anti-tumoral se selecciona entre el grupo compuesto por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores del crecimiento, inhbidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas y anti-andrógenos.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento del cáncer.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho cáncer se selecciona entre el grupo compuesto por cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero,

PATENTES MARIA MORENO
INGENIERO Y LEHMAN
C [illegible], 113
Teléf. [illegible] - MADRID

118

cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, el cáncer de tiroides, de paratiroides o de las glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de vegiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal), hemangioma, glioma, sarcoma de Kaposi o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, gliomas del tallo cerebral, adenomas de la pituitaria y otros cánceres cerebrales).

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa distinta del cáncer.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicha enfermedad se selecciona entre el grupo compuesto por hiperplasia benigna de la piel

PATENTES E M. MARENO
INGLES Y ALEMAN
c. Jorge Juan, 113
Teléf. 01 [illegible] 90 - MADRID

(psoriasis) e hiperplasia prostática benigna (BPH).

14. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero que implica vasculogénesis o angiogénesis, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo compuesto por cáncer, angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica incluyendo la artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema, esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía prematura y degeneración macular relacionada con la edad.

16. Un procedimiento para inhibir una enfermedad en un paciente mamífero que implica la proliferación indeseada de células, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que dicha enfermedad es un cáncer.

PATRICIA ISERN MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
... 113
... MADRID
Tel...

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que dicho cáncer se selecciona entre el grupo compuesto por cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer epidermoide, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, el cáncer de tiroides, de paratiroides o de las glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de vegiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal), hemangioma, glioma, sarcoma de Kaposi o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, gliomas del tallo cerebral, adenomas de la pituitaria y otros cánceres cerebrales).

19. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que dicha enfermedad es un trastorno hiperproliferativo no

PATENTES MARK MORENO
INGLES Y ALEMAN
Teléf. 915 35 80 - MADRID

canceroso seleccionado entre el grupo compuesto por hiperplasia benigna de la piel (psoriasis) e hiperplasia prostática benigna (BPH).

20. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad, o una afección relacionada con la enfermedad, en un mamífero, que implica vasculogénesis o angiogénesis, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El procedimiento de la reivindicación 20, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona entre el grupo compuesto por cáncer, angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica incluyendo la artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía prematura y degeneración macular relacionada con la edad.

22. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad renal (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la diabetes) y la pancreatitis en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación

PRY. DE LEMAN
C/ Velázquez, 113
Teléf. 515 88 90 - MADRID

1, o una sal o hidrato faramcéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Un procedimiento para la prevención de la implantación de blastocitos en mamíferos, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que dicho compuesto, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con un agente anti-tumoral seleccionado entre el grupo compuesto por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor del crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas y anti-andrógenos.

25. Una composición farmacéutica para inhibir los efectos de la unión del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) a un receptor específico para el mismo, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

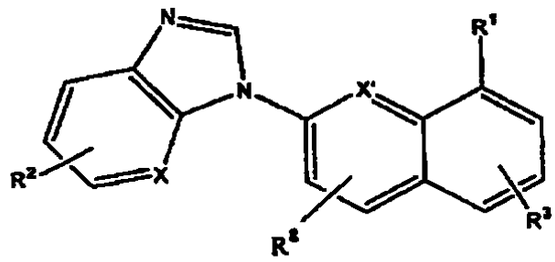
PATENTES ROSO MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. ...ANCA, 113
Teléf. 515 0960 - MADRID

26. Un procedimiento para inhibir los efectos de la unión del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) a un receptor específico para el mismo en un paciente mamífero, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25.

PATENTES ISERN MORENO
INGLES Y ALEMAN
C/ [illegible] 113
Tel. [illegible] MADRID

Resumen de la Descripción

Un nuevo compuesto farmacéutico de acuerdo con la fórmula



o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

cada uno de X y X′ es, independientemente, CH o N; y R^1, R^2, R^3 y R^8 son como se definen en este documento. Los compuestos son útiles en la prevención o inhibición de la proliferación celular en un paciente mamífero, y son particularmente valiosos en el tratamiento del cáncer. También se describen formulaciones farmacéuticas y procedimientos apropiados.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

125

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 20 NOV 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

126

PA 263105

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

June 21, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/168,217***
FILING DATE: ***November 30, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

A/PROV 127.

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Express Mail EL163964763US	Docket Number	PC10608	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Lyssikatos	Joseph	P.	Gales Ferry, CT

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

Novel Benzoimidazole Derivatives Useful as Antiproliferative Agents

CORRESPONDENCE ADDRESS

Paul H. Ginsburg, Esq.
Pfizer Inc
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

- [X] Specification — Number of Pages 45
- [X] Claim(s) — 8 ON — Number of Pages 21 pages
- [ ] Drawing(s) — Number of Sheets
- [X] Other (specify) — Abstract / page

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

[ ] A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees [X] The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government

- [X] No.
- [ ] Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE E Victor Donahue DATE: 11/30/99

TYPED or PRINTED NAME E. Victor Donahue REGISTRATION NO: 35,492 *(if appropriate)*

- [ ] Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

PC10608
filed November 30, 1999
Express Mail EL163964763 US

128

Certificate of Express Mailing under 37 CFR 1.10

The undersigned hereby certifies that the listed documents attached hereto were deposited this day with the United States Postal Service as Express Mail, Post Office to Addressee, postage prepaid, in an envelope bearing **Express Mail Label EL163964763 US** addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Box Provisional Application, Washington, DC 20231.

Provisional Application Cover Sheet (in duplicate)/authorization to charge Deposit Account

Provisional Patent Application(54 pgs): as Specification(45 pgs); Claims(8 pgs); Abstract (1 page).

Return Receipt Postcard

Date: November 30, 1999

E. Victor Donahue,
Reg. No. 35,492
Attorney for Applicants

Pfizer, Inc., Legal Department
235 E. 42nd Street, floor 20
New York, NY 10017-5755
(212) 733-2739

60159821 v1 30099.

129

Express Mail Label EL 163964763 US
Attorney docket No. PC10608
filed November 30, 1999

Novel Benzoimidazole Derivatives Useful as Antiproliferative Agents

Field of the Invention

The present invention relates to novel compounds that are useful in the treatment of disease states characterized by inappropriate cellular proliferation. Although cell proliferation is essential for the growth and maintenance of animals, there are numerous disease states where cell proliferation becomes improperly regulated, and hyperproliferation results. The present invention therefore relates to methods for the treatment of hyperproliferative diseases, and to novel pharmaceutical compositions effective in this regard. The novel componds of the invention are of particular interest in the treatment of cancer.

Reported Developments

The development of cancer cells is a multistep process. Typically, genes that are responsible for proper control over cell growth become altered or deleted over time, or are themselves subject to improper regulation. Cancer cells are said to be malignantly transformed, that is, they acquire the capacity to invade other tissues (metastasis) and to proliferate unchecked by normal control mechanisms. Depending on the cell type of origin, cancer cells may form a solid tumor (for example, a carcinoma or sarcoma), or circulate in the bloodstream (blood cell leukemias).

Generally, the growth of solid tumors is dependent on the development of new blood vessels that penetrate into the growing cell mass, thus providing the malignant cells with an optimal supply of nutrients, oxygen, and the like. This process (angiogenesis) is facilitated by cell growth factors (hormone-like signaling proteins) that are secreted by non-malignant cells, and/or by the tumor cells themselves. Although angiogenesis is normally associated with growth, tissue regeneration and wound repair, it represents a key feature of tumor biology, and also contributes to the pathology of certain non-malignant disease states (such as psoriasis) that are also characterized by inappropriate cellular proliferation.

Numerous approaches exist for treatment of disease states characterized by hyper (or otherwise inappropriate) cellular proliferation. In this regard, attention is directed to WO95/23141, WO97/13771, and WO 96/40142.

The control of inappropriate cellular proliferation thus remains a major challenge in medicine, and the need for both new approaches and new pharmaceuticals effective in this

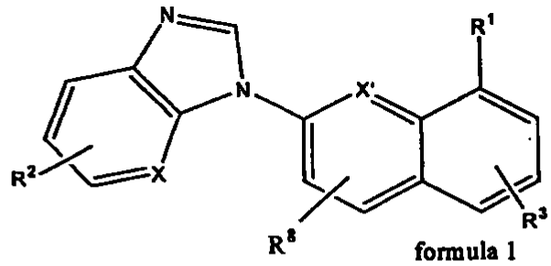
5016821 .J1E099

130

regard cannot be understated. The present invention provides for such novel pharmaceutical compounds, which are are of particular and further interest since they may produce anti-proliferative effects through more than one mechanism, including possibly, more than one mechanism at the same time.

Summary of the Invention

Accordingly, there are provided compounds according to formula 1,



formula 1

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrate thereof, wherein
X and X' are each, independently, CH or N, and
R^1, R^2, R^3 and R^8 are selected as provided below.

The invention provides pharmaceutical compositions that comprise therapeutically effective amounts the novel compounds as herein disclosed. The compounds of the invention include pharmaceutically acceptable salts, solvates or hydrates thereof, and are formulated with pharmaceutically acceptable carriers for therapeutic administration.

The resultant pharmaceutical compositions may further comprise one or more additional agents that modulate the mammalian immune system, act as anti-tumor agents, or which act, for example, as anti-inflammatory agents; or the compounds of the invention may be administered separately from such additional agents as part of a therapeutic program.

Methods for treating or preventing hyperproliferative disorders selected from the following disease categories (which are not mutually exclusive) are also provided:

(i) In one embodiment, treatment for cancer is provided, such as for lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, brain cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, epidermoid cancer, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva, and

131

ovarian cancer), Hodgkin's disease, squamous cell cancers, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), hemangioma, glioma, Kaposi's sarcoma or neoplasms of the central nervous system (e.g., primary CNS lymphona, spinal axis tumors, brain stem gliomas, pituitary adenomas and other tumors of the brain);

(ii) in another embodiment, treatment is provided for a non-cancerous hyperproliferative disease, or a condition to which non-cancerous hyperproliferation contributes, such as benign hyperplasia of the skin (e.g., psoriasis), benign prostatic hypertropy (BPH), excema, and scleroderma;

(iii) in a further embodiment, treatment is provided for pancreatitis;

(iv) in a further embodiment, treatment is provided for kidney disease (including proliferative glomerulonephritis and diabetes-induced renal disease);

(v) in a further embodiment, the invention also provides a method to prevent blastocyte implantation in a mammal (i.e. for contraception); and

(vi) in a preferred embodiment of the invention, there is provided a method for treating a disease state to which vasculogenesis or angiogenesis may contribute, for example, for treating any tumor, chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, atherosclerosis, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, and skin diseases selected from psoriasis, excema, and scleroderma.

6015821 .1130.09

These and other aspects of the invention are described in the Detailed Description of the Invention which follows directly.

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to therapeutic modulation of cell proliferation in mammalian patients. In a preferred embodiment, the invention is directed to prevention or treatment of cancer. In a further preferred embodiment, the invention is directed to prevention or treatment of disease states involving non-malignant cellular hyperproliferation. In this regard, a series of pharmaceutically active compounds, and compositions containing them, are disclosed. Of particular interest to the clinician, the compounds of the present invention may act by more than one mechanism against a particular disease state, and may act via different mechanisms against different disease states, and thus the practice of the invention is not limited by any particular mechanism.

132

60188217 - 030699

In addition to the characteristics initially mentioned, there are numerous other features that generally distinguish cancer cells from the normal cells of their origin. For example, cancer cells may appear relatively undifferentiated, and express novel proteins (tumor antigens) at the cell surface. It has long been recognized that cancer cells often share characteristics with embryonic cells, for example, having a high growth rate, being relatively undifferentiated based on appearance, and expressing similar proteins on the cell surface. Notably, many protein surface antigens have been identified that only appear on embryonic cells and cancer cells. Thus, cancer cells may represent cells that have reverted to a permanent phase of embryonic growth, which is reflected in the genes being expressed. In this regard, the study of oncogenes has been of major interest.

An oncogene is a genetic element that promotes tumor development. Various viruses, notably the retroviruses, contain oncogenes that can induce cellular transformation in vitro, and/or induce tumors in animals. However, it is known that normal vertebrate genomes contain gene sequences that are remarkably similar to viral oncogenes. It is generally believed that viral oncogenes are derived from normal cellular genes by viral transduction, during which recombination causes cellular elements to be inserted into the viral genome. Within the normal cellular environment, the cellular gene is believed to regulate cell functions However, when the vertebrate gene sequence is inserted into the virus, it may become mutated, and its expression comes under the influence of viral regulatory elements, and normal cellular regulatory elements are likely displaced from the vertebrate nucleotide sequence. As a result, the gene may confer oncogenic potential upon the virus.

Although oncogenic viruses are known to cause certain cancers, the growth of most tumors does not evidence viral envolvement. Surprisingly, it has been determined that there is a large class of genes which function in normal cell development (termed proto-oncogenes) which, if altered, are capable of promoting tumor development. There are a number of mechanisms whereby proto-oncogenes can be altered, such as by mutation, duplication or translocation. Proto-oncogenes that have been linked to human tumors include ABL, erbB1 and erbB2, MYC, H-RAS, K-RAS, and SRC. Additionally, it is well recognized that "loss of function" oncogenes exist, that is, loss or mutation of the gene leads to oncogenesis. Such genes, such as the p53 locus, WT1 and NF1, act to inhibit tumor development when present in unaltered form, and are therefore known as tumor suppressor genes.

Thus, the recognition that malignant cell growth likely results from failure of control mechanisms that limit cell division, and/or the failure of malignant cells to differentiate into normal mature cells, strongly suggests that interfering with proto-oncogene function, including

133

normal function, provides a therapeutic approach to the treatment of cancers. As aforementioned, it has been determined that the protein products of proto-oncogenes participate in signal transduction pathways that regulate normal cell growth and differentiation. A large number of extracellular, transmembrane, and intracellular proteins participate in these pathways. Accordingly, the products of proto-oncogenes include certain extracellular growth factors, transmembrane growth factor receptors, and intracellular regulatory proteins

Platelet-derived growth factor (PDGF) is a protein hormone that, upon binding to specific cell surface receptors, increases expression of numerous proto-oncogenes that encode proteins involved in the regulation of cell growth. PDGF was first isolated from platelets, and was determined to be essential for the proliferation (i.e. cell division/mitogenesis) of a variety of cell types, including fibroblasts and smooth muscle cells. Numerous additional functions have been identified, such as involvement in wound healing. PDGF is also mitogenic for numerous cell types, including smooth muscle cells, fibroblasts, and glomerular mesangial cells. . The presence of PDGF also acts as a chemotactic signal for monocytes and neotrophil cells.

PDGF is a dimeric protein consisting of two covalently linked (via disulfide bonds) polypeptide chains, each of 12.5 kDa molecular weight. The two polypeptide chains may be the same or different in each PDGF molecule, thus the protein exists in three isoforms, AA and BB homodimers, and the AB heterodimer. Expression of the PDGF A and B genes is different in different tissues, indicating that the particular isoforms may have different biological functions.

Dimeric PDGF binds to cells via surface receptor proteins, which are themselves receptor-type cytoplasmic protein tyrosine kinases (PTKs). Generally speaking, it is believed that the receptors are monomeric, but are induced to non-covalently dimerize upon recognition of dimeric PDGF. The receptor polypeptide also exists in two forms, α and β, and it appears that cells expressing only the $\beta\beta$ receptor can only bind PDGF-BB, whereas cells expressing only the $\alpha\alpha$ receptor can bind all isoforms of PDGF.

It is generally recognized that the monomeric receptors, once clustered and activated by a PDGF binding event, phosphorylate tyrosine amino acid residues on adjacent receptors and/or autophosphorylate themselves, and this creates structural motifs to which other signaling proteins are, in turn, attracted. This phosphorylation requires energy, provided by the binding and subsequent hydrolysis of ATP at sites in the PDGF receptor protein (and typically on other associating proteins) that are specific for the ATP molecule. A cascade of kinase–triggered events thus leads to the activation of numerous signaling pathways that

6016821.1130.95

134

regulate gene expression (for example by generating activated transcription factors which enter the cell nucleus) and protein synthesis (for a general review, see *Molecular Oncology*, J.M. Bishop and R. A. Weinberg, eds., Scientific American, New York, 1996, for example at Chapter 5, "The Biochemical Mechanisms of Oncogene Action", by T. Pawson). The production, modification, and distribution of numerous cell proteins is thus affected.

PDGF-BB (but apparently not PDGF-AA) induces the synthesis of additional α and β receptor proteins suggesting a method to amplify growth signals. Injury to the kidney, for example, appears to upregulate expression of both PDGF and its receptors, and it appears that embryonic glomerulogenesis in the kidney is dependent on PDGF. As aforementioned, PDGF increases expression of numerous proto-oncogenes that encode proteins involved in the regulation of cell growth and differentiation. Among the proto-oncogenes known to be upregulated by PDGF are c-myc and c-fos. It is thus apparent that inhibiting upregulation of proteins that facilitate cell growth is likely to provide an effective approach to arresting the growth of cancers, and also provides an approach to the treatment of other disease states where hyperprolieration of cells is a key feature of the pathology. The binding sites for substrate ATP on PDGF receptor proteins thus provide an attractive target for therapeutic intervention.

0016821 .113099

The present invention thus provides a series of antagonist compounds that specifically interfere with downstream signaling events that normally follow binding of PDGF to cellular receptors therefor. Although the compounds do not inhibit binding of PDGF *per se* (instead the ATP binding site is blocked), the compounds are nonetheless appropriately referred to as PDGF antagonists.

PDGF is also representative of the diverse family of growth factors, hormone or hormone-like signaling polypeptides which, together, have major effects upon virtually all cellular and phsyiological systems. Growth factors typically exhibit their effects at very low concentrations, since their effects on cells are mediated by high affinity receptors on the cell surface. The function of growth factor receptors is not only to bind free growth factor molecules, but to generate a signal inside the cell, thereby interpreting a specific intercellular message. Since particular growth factors bind only to specific receptors, there is considerable variation in "host range", that is, the number of different cell types that respond to any particular growth factor. Interpretation of the incoming message by the target cells may result in various responses (depending on the receptors expressed and growth factors bound). Resultant responses include migration of the target cells, response to infection, cell differentiation and proliferation (for example the ongoing production and differentiation of

135

hematopoietic cells), and generally, changes in the pattern of gene expression within the targeted cells.

PDGF is closely related to certain other growth factors, as evidenced by homology of encoding DNA sequences. One such growth factor is VEGF (vascular endothelial growth factor) which was originally identified as a mitogen for endothelial cells. VEGF shares the characteristic two-chain polypeptide structure found in PDGF, although its cell target specificities and actions often vary from those of PDGF. Because of its capacity to stimulate growth of vascular endothelial cells (see International Patent Publication WO 95/21613, published August 17, 1995), VEGF has been determined to play an important role in angiogenesis, the process by which a new capillary supply is formed in a developing tissue. VEGF and certain other growth factors have a high affinity for the human kinase insert domain-containing receptor (KDR) and/or, for example, the murine fetal liver kinase 1 receptor (FLK-1). Compounds that can bind to, or modulate, the activity of the KDR/FLK-1 receptor are likely candidates for the treatment of disorders related to vasculogenesis or angiogenesis, and an appropriate assay is included herewith (see Example 39).

5015821 .1309

Broadly stated, angiogenesis also refers to the formation of blood vessels during juvenile growth, fetal development, and during wound repair and other circumstances of tissue regeneration. However, the pathologies of numerous cancers and non-cancerous (i e psoriasis) diseases that are characterized by cellular hyperproliferation also involve angiogenesis. Generally, the growth of a solid tumor is dependent upon the growth of new capillaries into the tumor mass, thus providing the malignant cells with nutrients, oxygen, and growth factors. Recently, however, it has been recognized that prevention of angiogenesis represents an important strategy for therapeutic intervention in hyperproliferative diseases.

According to the practice of the present invention, it has been determined that antagonist compounds (as herein defined, and that specifically interfere with downstream signaling events that otherwise follow binding of PDGF to its receptors), are useful in preventing inappropriate angiogenesis. Thus the compounds of the invention are useful in the treatment of hyperproliferative diseases whether cancerous or non-cancerous. While not being limited as to theory, it is noted that the compounds of the invention can bind to PDGF receptors in more than one type of cell, and can provide therapeutic benefits against a particular disease through more than mechanism.

136

The invention therefore relates to methods of treating hyperproliferative disorders in mammalian patients, which comprise the step of administering pharmaceutical compositions that contain the novel compounds disclosed herein.

In one embodiment treatment is for cancer, such as lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, epidermoid cancer, squamous cell cancer, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), hemangioma, glioma, Kaposi's sarcoma or neoplasms of the central nervous system (e.g., primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem gliomas, pituitary adenomas and other tumors of the brain. It should also be noted that the invention includes treatment for "chemoprevention", that is, to prevent the further progression of pre-malignant lesions.

In another embodiment, treatment is for a non-cancerous hyperproliferative disorder such as benign hyperplasia of the skin (e.g., psoriasis) or of the prostate (i.e., benign prostatic hypertropy, BPH), excema, and scleroderma.

The invention also relates to treatment of pancreatitis.

The invention also relates to treatment of kidney disease (including proliferative glomerulonephritis and diabetes-induced renal disease).

The invention further relates to the prevention of blastocyte implantation in a mammal (i.e., for contraception).

Additionally, in a preferred embodiment of the invention, there are provided methods for for treating diseases that involve vasculogenesis or angiogenesis Representative diseases (or disease-related conditions) include, for example, growth of malignant tumors; chronic inflammatory disease such as rheumatoid arthritis; atherosclerosis; skin diseases such as psoriasis, excema, and scleroderma; diabetes; diabetic retinopathy; retinopathy of prematurity; and macular degeneration.

As aforementioned, the compounds of the present invention may have more than one therapeutic effect, or work through more than one mechanism. The utility of the present compounds for therapeutic application is also without limitation as to any pharmacological mechanism as specified herein.

60015217.1 960509

137

60158217 - 113009

Definitions

In connection with the practice of the invention, the following definitions will generally apply.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. Similarly, the terms "alkenyl" and "alknyl" define hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moities wherein at least one double bond, or at least one triple bond, respectively, is present. Such definitions also apply when the alkyl, alkenyl or alkynyl group is present within another group, such as alkoxy or alkylamine.

The term "alkoxy", as used herein, includes O-alkyl groups wherein "alkyl" is as defined above.

The term "halo", as used herein, unless otherwise indicated, includes fluoro, chloro, bromo or iodo.

For convenience of description, the term (C_3-C_{10})cycloalkyl when used herein refers to both cycloalkyl and cycloalkenyl groups, having zero or optionally one or more double bonds, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, 1,3-cyclohexadiene, cycloheptyl, cycloheptenyl, bicyclo[3.2.1]octane, bicyclo [2.2.1] heptane and the norborn-2-ene unsaturated form thereof and the like.

(C_3-C_{10})heterocycloalkyl when used herein refers to pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxyl, chromenyl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromanyl, etc. One of ordinary skill in the art will understand that the connection of said (C_3-C_{10})heterocycloalkyl rings is through a carbon or a sp^3 hybridized nitrogen heteroatom.

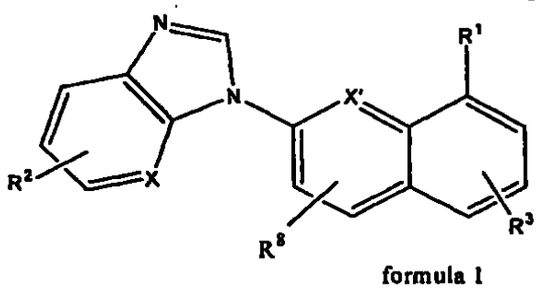
Phenyl and naphthyl are representative of (C_6-C_{10})aryl. (C_5-C_{10})heteroaryl when used herein refers to furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl,

138

isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzoxazinyl, and the like.

Compounds of the Invention

Accordingly, there are provided compounds according to formula 1,



formula 1

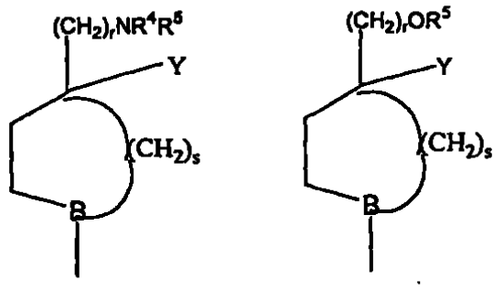
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrate thereof; wherein

X and X' are each, independently, CH or N;

R^1 is selected from the groups consisting of

(a) $-(C_6-C_{10})aryl(CH_2)_pNR^4R^5$, $-(C_6-C_{10})aryl(CH_2)_pOR^4$, $-C_5-C_{10})heteroaryl(CH_2)_pNR^4R^5$, $-(C_5-C_9)heteroaryl(CH_2)_pOR^4$, $-(C_3-C_{10})heterocycloalkyl(CH_2)_tNR^4R^5$, $-(C_3-C_{10})heterocycloalkyl(CH_2)_pOR^4$, $-(C_3-C_{10})cycloalkyl(CH_2)_tNR^4R^5$, $-C_3-C_{10})cycloalkyl(CH_2)_pOR^4$, $-O(CH_2)_qNR^4R^5$, $-O(CH_2)_qOR^4$, $-COOR^4$, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_pNR^4R^5$ and $-CONR^4R^5$; where p is 1 to 5, q is 2 to 5, and t is 0-4, or

(b) is selected from the groups consisting of



wherein

r is 0-4;

Y is $-OR^4$ or $-NR^4R^5$ when r is 1-4, or Y is H when r is 0-4;

139

B is N, when s is 1-4, or is CH when s is 0-4,

each occurrence of R^2 and of R^8 is independently selected from the groups consisting of:

(a) $-OR^4$, $-NR^4R^5$, $-C_6$-C_{10})aryl, halo, CN, CF_3, NO_2, $-OCF_3$, $-(C_1$-$C_6)$alkyl, $-(CH_2)_tC(O)H$, $-(CH_2)_tC(=N-OR^4)(R^4)$, $-(C_2$-$C_6)$alkenyl, $-(C_2$-$C_6)$alkynyl, $-(C_2$-$C_6)$alkenylOR^4, $-(C_2$-$C_6)$alkynylOR^4, $-(C_2$-$C_6)$alkenylNR^4R^5, $-(C_2$-$C_6)$alkynylNR^4R^5, $-(C_2$-$C_6)$alkenyl$(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $-(C_2$-$C_6)$alkynyl$(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $-(C_2$-$C_6)$alkenyl$(C_6$-$C_{10})$aryl, $-(C_2$-$C_6)$alkynyl$(C_6$-$C_{10})$aryl, $-(C_2$-$C_6)$alkenyl$(C_3$-$C_{10})$heterocycloalkyl, $-(C_2$-$C_6)$alkynyl$(C_3$-$C_{10})$heterocycloalkyl, $-(C_2$-$C_6)$alkenyl$(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, $-(C_2$-$C_6)$alkynyl$(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, $-O(CH_2)_qNR^4R^5$, $-O(CH_2)_qOR^4$, $-O(CH_2)_qC(O)R^4$, $-NR_4(CH_2)_qC(O)R^4$, $-O(CH_2)_qC(O)NR^4R^5$, $-NR^4(CH_2)_qC(O)NR^4R^5$, $-CH_2)_tNR^4R^5$, $-(CH_2)_tOR^4$, $-(CH_2)_tC(O)R^4$, $-(CH_2)_tC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_tS(O)_vR^4$, $-(CH_2)_tS(O)_wNR^4R^5$, $-O(CH_2)_qS(O)_vR^4$, $-NR^4(CH_2)_qS(O)_vR^4$, $-S(O)_v(CH_2)_qS(O)_vR^4$, $-S(O)_v(CH_2)_qS(O)_wNR^4R^5$, $-(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $-SR^4$, $-SOR^4$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)NR^4R^5$, $-NR^4S(O)_2N(R^4)(R^5)$, $-NR^4S(O)_2R^4$, $-O(CH_2)_q(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $-NR^4(CH_2)_q(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $-S(O)_v(CH_2)_t(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, and $-(CH_2)_t(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, where q is 2-5; v is 0-2, w is 1-2, and t is 0-4; or is selected from

(b) $-(C_3$-$C_{10})$heterocycloalkyl, $-O(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$heterocycloalkyl, $-S(O)_v(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$heterocycloalkyl, $-NR^4(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$heterocycloalkyl, $-(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, $-(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, $-O(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, $-(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, $-S(O)_v(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, and $-NR^4(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl. where t is 1-4, v is 0-2, and w is 1-2;

each occurence of R^3 is independently selected from the groups consisting of, $-(C_1$-$C_6)$alkyl, $-(CH_2)_tC(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tC(O)R^6$, $-(CH_2)_tS(O)_vR^6$, $-(CH_2)_tS(O)_wNR^6R^7$, $-(CH_2)_t(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $-(CH_2)_t(C_5$-$C_{10})$aryl, $-(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, $-(CH_2)_qNR^6R^7$, and $-(CH_2)_qOR^6$, wherein q is 2-5, t is 0-4, v is 0-2, and w is 1-2;

each occurence of R^4 and R^5 is independently selected from the groups consisting of H, $-(C_1$-$C_6)$alkyl, $-(CH_2)_tC(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tC(O)R^6$, $-(CH_2)_tS(O)_vR^6$, $-(CH_2)_tS(O)_wNR^6R^7$, $-(CH_2)_t(C_5$-$C_{10})$heteroaryl, $-(CH_2)_t(C_6$-$C_{10})$aryl, $-(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, $-(CH_2)_qNR^6R^7$, and $-(CH_2)_qOR^6$, wherein q is 2-5, t is 0-4, v is 0-2, and w is 1-2; and

6016821 7 . 113099

140

each occurrence of R^6 and R^7 is selected from the groups consisting of H, –(C_1-C_8)alkyl, –$(CH_2)_t$(C_6-C_{10})aryl, –$(CH_2)_t$(C_5-C_{10})heteroaryl, –$(CH_2)_t$(C_3-C_{10})heterocycloalkyl, and –$(CH_2)_t$(C_3-C_{10})cycloalkyl, wherein t is 0-4.

A (C_6-C_{10})aryl group that is, or is included in, an R group thereof is phenyl or naphthyl, and is further optionally substituted by one or more groups, each independently selected from hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, –(C_1-C_6)alkyl, –(C_1-C_6)alkynl, –(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylamino–, ((C_1-C_6)$_2$)dialkylamino–, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl–, (C_1-C_6)acyloxy–, and (C_1-C_6)acylamino–

Similarly, a (C_5-C_{10})heteroaryl group that is, or is included in, an R^1,R^2, R^3 or R^4 group thereof is selected from the group consisting of furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzoxazinyl, and is further optionally substituted by one or more groups, each independently selected from hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, – C_1-C_6)alkyl, –(C_1-C_6)alkynl, –(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylamino–, ((C_1-C_6)$_2$)dialkylamino–, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl–, (C_1-C_6)acyloxy–, and (C_1-C_6)acylamino- .

A (C_3-C_{10})heterocycloalkyl group that is, or is included in, an R group is selected from the group consisting of pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxyl, , isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromenyl, and chromanyl, wherein where said rings are further optionally substituted by by one or more groups, each independently selected from hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C_2-C_6)alkyl–, (C_1-C_6)alkoxy–, (C_1-C_6)acyloxy–, (C_1-C_6)alkylamino–, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino–, (C_1-C_6)acylamino–, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl compounds, –(C_1-C_6)alkyl, –(C_2-C_6)alkenyl, –(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)acylamino–, cyano(C_1-C_6)alkyl–,

60158217 • 1306099

141

trifluoromethyl(C_1-C_6)alkyl–, (C_1-C_3)alkyl(difluoromethylene)(C_1-C_3)alkyl–, halo(C_1-C_6)alkyl– or nitro(C_1-C_6)alkyl–.

In the practice of the invention, a (C_3-C_{10})cycloalkylgroup that is, or is included in an R group thereof is selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, 1,3-cyclobutadienyl, 1,3-cyclopentadienyl, 1,3-cyclohexadienyl, 1,4-cyclohexadienyl, 1,3-cycloheptadienyl, 1,4-cycloheptadienyl, 1,3,5-cycloheptatrienyl, bicyclo[3.2.1]octane, bicyclo [2.2.1] heptane and the norborn-2-ene unsaturated form thereof, wherein said rings are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C_2-C_6)alkyl–, (C_1-C_6)alkoxy–, (C_1-C_6)acyloxy–, (C_1-C_6)alkylamino–, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino–, (C_1-C_6)acylamino–, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl compounds, –C_1-C_6)alkyl, –(C_2-C_6)alkenyl, –(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)acylamino-, cyano(C_1-C_6)alkyl–, trifluoromethyl(C_1-C_6)alkyl–, (C_1-C_3)alkyl(difluoromethylene)(C_1-C_3)alkyl–, halo(C_1-C_6)alkyl– or nitro(C_1-C_6)alkyl-.

Compounds of the invention include:

1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine;

1-[8-(4-Amino-piperidin-1-yl)-quinolin-2-yl]-1H-benzoimidazol-5-ol;

1-{2-[5-(Pyridin-2-ylmethoxy)-benzoimidazol-1-yl]-quinolin-8-yl}-piperidin-4-ylamine;

{1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-dimethyl-amine;

{4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-methyl-amine;

{4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-dimethyl-amine;

Cyclopropyl-{4-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-amine;

tert-Butyl-{4-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-amine;

4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzylamine;

1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine;

{1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-dimethylamine;

1-[2-(5-Trifluoromethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine;

{4-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-methyl-amine;

Cyclopropyl-{4-[2-(5-ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-amine;

tert-Butyl-{1-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-amine;

{1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-dimethyl-amine;

1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-one;

1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-one;

1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ol;

tert-Butyl-{1-[2-(5-ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-amine;

6601127.1288709

142

{1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl)-methyl-amine;
2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-8-(1-oxa-6-aza-spiro[2.5]oct-6-yl)-quinoline;
4-Dimethylaminomethyl-1-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ol;
1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-4-methylaminomethyl-piperidin-4-ol;
4-Aminomethyl-1-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ol,
1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-pyrrolidin-3-ylamine;
1-(2-Benzoimidazol-1-yl-quinolin-8-yl)-piperidin-4-ylamine;
1-(2-Imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-quinolin-8-yl)-piperidin-4-ylamine;
1-[2-[5-(4-Methoxy-phenyl)-benzoimidazol-1-yl]-quinolin-8-yl}-piperidin-4-ylamine; and
1-[2-(5-Cyclopropylmethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine.

In general, structural moities of the compounds of the invention can be further modified, for example, in order to affect the biological activity of the compounds, directly or indirectly, by way of enhanced receptor binding, stability, solubility in the body, and the like, or to enhance factors affecting stability, solubility, or ease of formulation with respect to the pharmaceutical compositions. Additionally, it will be appreciated that numerous moities in the present compounds can be further optionally substituted by additional chemical groups, and such compounds, and their use, are within the practice of the invention.

The compounds of the invention may also be used for diagnostic purposes to assess, in any given sample of mammalian tissue, or a sample derived in whole or part therefrom, the concentration of PDGF, or of receptors therefor.

The compounds of this invention also include all conformational isomers (e.g., cis and trans isomers, whether or not involving double bonds), and all optical isomers of compounds of the formula I (e.g., enantiomers and diastereomers), as well as racemic, diastereomeric and other mixtures of all such isomers..

The present invention further relates to the pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the formula 1. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3- naphthoate)]salts.

6016821 7.1 30699

143

The invention further relates to base addition salts of formula 1. The chemical bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of formula I that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

Pharmaceutical compositions

The compounds of the present invention that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of the present invention from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared, ofr example, by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding to the solution an appropriate mineral or organic acid.

Those compounds of the present invention that are acidic in nature, are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the acidic compounds of the present invention. Such non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium calcium and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and

0016247.1300

144

then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

The compositions of the present invention may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Thus, the active compounds of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous) or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation. The active compounds of the invention may also be formulated for sustained delivery.

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The active compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

6604T-4723909

145

The active compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

As is well recognized, the precise dose, and method and timing of administration thereof, are capable of determination by those skilled in the art, and depend upon numerous factors including the activity of the therapeutic compound, the properties of the formulation thereof, the nature and location of the target tissue, and the particulars of the disease state as it exists in a particular patient. Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a specific amount of active compound are known, or will be apparent, to those skilled in this art For examples, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975). In general, an effective dosage is in the range of about 0.001 to about 100 mg per kg body weight per day, preferably about 1 to about 35 mg/kg/day, in single or divided doses. For a 70 kg human, this would amount to about 0.05 to about 7 g/day, preferably about 0.2 to about 2.5 g/day. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above, in the average adult human, are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains 20 µg to 1000 µg of the compound of the invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range 0.1 mg to 1000 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

WO 94/13309 PCT/US93/11709

146.

A compound of formula 1 may be administered in a pharmaceutically acceptable form either alone or in combination with one or more additional agents that: (1) are anti-tumor agents, (2) modulate a mammlian immune system, or (3) which act as anti-inflammatory agents, and the like. The compounds of the invention can also be administered separately from such agents as part of a therapeutic program.

Such additional agents may include, but are not limited to, cyclosporin A (e.g. Sandimmune® or Neoral®), rapamycin, FK-506 (tacrolimus), leflunomide, deoxyspergualin, mycophenolate (e.g. Cellcept®), azathioprine (e.g. Imuran®), daclizumab (e.g. Zenapax®), OKT3 (e.g. Orthocolone®), AtGam, aspirin, acctaminophen, ibuprofen, naproxen, piroxicam, and antiinflmmatory steroids (e.g. prednisolone or dexamethasone). Such agents may be administered as part of the same or of separate dosage forms (whether simultaneous, sequential or separate), via the same or different routes of administration, and on the same or different administration schedules according to standard pharmaceutical practice.

As examples, FK506 (Tacrolimus) may be given orally at 0.10-0.15 mg/kg body weight, every 12 hours, within first 48 hours postoperative. Dose is monitored by measurement of serum Tacrolimus trough levels.

Cyclosporin A (Sandimmune® oral or intravenous formulation, or Neoral®, oral solution or capsules) may be given orally at 5 mg/kg body weight, every 12 hours within 48 hours postoperative. Dose is monitored by measurement of blood cyclosporin A trough levels.

In particular, the compounds of the invention can also be administered in combination with additional agents recognized in the treatment of hyperproliferative disorders, such as but not limited to anti-tumor agents, including those selected from: mitotic inhibitors, for example vinblastine; alkylating agents, for example cis-platin, carboplatin and cyclophosphamide; anti-metabolites, for example 5-fluorouracil, cytosine arabinoside and hydroxyurea, or, for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent Application No. 239362 such as N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutamic acid; growth factor inhibitors; cell cycle inhibitors; intercalating antibiotics, for example adriamycin and bleomycin; enzymes, for example interferon, and anti-hormones, for example anti-estrogens such as Nolvadex™ (tamoxifen) or, for example anti-androgens such as Casodex™ (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)propionanilide). As aforementioned, such joint treatment may be achieved by

60023709

147

way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment

Accordingly, there are provided pharmaceutical compositions for the treatment of a hyperproliferative disorder in a mammal which comprise a therapeutically effective amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

(i) In one embodiment, the pharmaceutical composition is for the treatment of cancer such as lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, epidermoid cancer, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphonas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), hemangioma, glioma, Kaposi's sarcoma or neoplasms of the central nervous system (e.g., primary CNS lymphona, spinal axis tumors, brain stem gliomas, pituitary adenomas, or other cancers of the brain);

(ii) in another embodiment, the pharmaceutical composition is for the treatment of a non-cancerous hyperproliferative disease, or a disease to which non-cancerous hyperproliferation contributes, such as benign hyperplasia of the skin (e.g., psoriasis), benign prostatic hypertropy (BPH), excema, and scleroderma;

(iii) in a further embodiment, the pharmaceutical composition is for the treatment of pancreatitis;

(iv) in a further embodiment, the pharmaceutical composition for the treatment of kidney disease, including proliferative glomerulonephritis and diabetes-induced renal disease;

(v) additionally, the invention also relates to a pharmaceutical composition for the prevention of blastocyte implantation in a mammal (i.e. for contraception); and

(vi) in a preferred embodiment of the invention, there is provided a pharmaceutical composition for treating a mammalian disease to which vasculogenesis or angiogenesis contribute.

Pharmaceutical compositions (vi) are useful, for example, for treating any tumor, chronic inflammatory disease such as rheumatoid arthritis; atherosclerosis; skin diseases such

6603.T.2289T09

148

as psoriasis, excema, and scleroderma; diabetes; diabetic retinopathy; retinopathy of prematurity; and age-related macular degeneration.

The compounds of the invention can be formulated for sustained delivery according to methods well known to those of ordinary skill in the art. Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,538,214, 4,060,598, 4,173,626, 3,119,742, and 3,492,397.

The present invention is evidenced by the following examples.

Experimental Examples

Example 1

Scheme 1 illustrates the synthesis of compounds of formula I. In step 1, the diol of formula II is reacted with a trialkylsilyl chloride or trialkylsilyl trifluoromethanesulphonate (such as tert-butyldimethylsilyl) with a suitable organic base, such as imidazole or pyridine, in an organic solvent, such as dichloromethane (DCM) at temperature ranging from –78°C to 45°C, preferably at ambient temperature, for 1 to 12 hours to give compound of formula III. In step 2, compound of formula III is reacted with a triflating reagent and base, such as N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) and sodium hydride or trifluoromethanesulfonic anhydride and pyridine, in an anhydrous organic solvent such as tetrahydrofuran (THF) at a temperature ranging from –78°C to ambient temperature, preferably at ambient temperature, for 1 to 12 hours to give compound of formula IV.

In step 3, compound of formula IV is reacted with the apposite nitroaniline of formula V with a palladium catalyst such as , tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) and a base such as, cesium carbonate or sodium tert-butoxide, preferably cesium carbonate, and a palladium chelating ligand such as 2,2'-bis(diphenylposphino)-1,1'-binapthyl (BINAP), in a solvent such as dioxane or toluene, preferably dioxane, at a temperature ranging from ambient temperature to 105°C, preferably at 105°C for 1 to 24 hours. In step 4, the resulting compound of formula VI is reduced under palladium catalysis, using either 10% palladium on carbon or 20% palladium hydroxide on carbon, with a hydrogen source, such as hydrazine or ammonium formate, in an organic solvent such as ethanol or methanol with or without a co-solvent solvent such as THF, at a temperature ranging from ambient temperature to 80°C for 1 to 24 hours to give compound of the formula VII.

60015821.1 3009

149

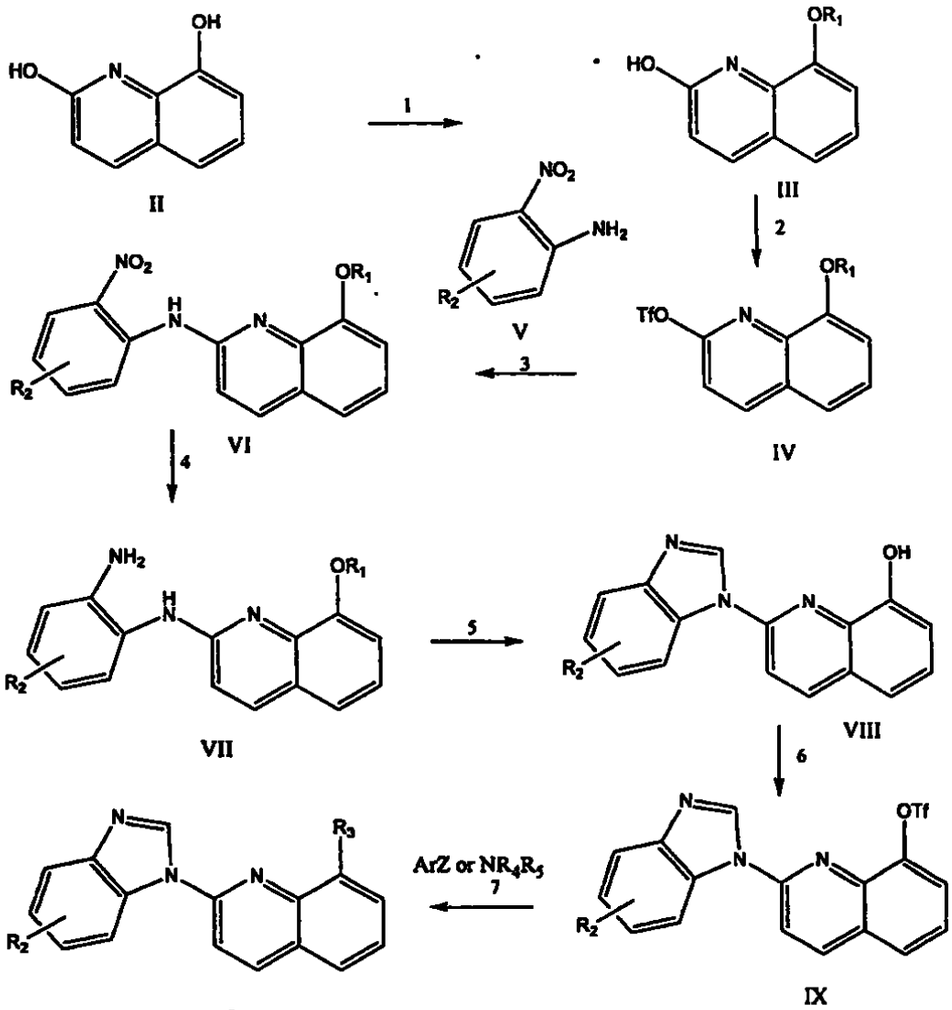
In step 5, compound of the formula VII is reacted with formamidine acetate in an organic solvent such as 2-methoxyethanol at a temperature ranging from ambient temperature to 120°C, preferably at 120°C, for 1 to 24 hours to give compound of formula VIII. In step 6, compound of formula VIII is reacted with a triflating reagent and base, such as N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) and sodium hydride or trifluoromethanesulfonic anhydride and pyridine, in an anhydrous organic solvent such as THF at a temperature ranging from –78°C to ambient temperature, preferably at ambient temperature, for 1 to 12 hours to give compound of formula IX.

In step 7, for R_3 = aryl, compound of formula IX is reacted under palladium catalysis, such as with tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), with the appropriate organoborane Z = $B(R)_2$, organostannane Z = $Sn(R)_3$ or organozinc Z = ZnR agent, and an appropriate base such as potassium phosphate in a suitable organic solvent such as dioxane at a temperature ranging from ambient temperature to 105°C, preferably 105°C, for 1 to 24 hours to give compound of the formula I. For R = NR_4R_5, compound of the formula IX is reacted with the apposite amine HNR_4R_5 using a palladium catalyst such as , tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) and a base such as, cesium carbonate or sodium tert-butoxide, preferably cesium carbonate, and a palladium chelating ligand such as 2,2'-bis(diphenylposphino)-1,1'-binapthyl (BINAP), in a solvent such as dioxane or toluene, preferably dioxane, at a temperature ranging from ambient temperature to 105°C, preferably at 105°C for 1 to 24 hours to give compound of formula I. Compounds of formula I may have protecting groups, such as R_2 = OMe, that can be removed by standard conditions as discussed in "Protective Groups for Organic Synthesis". For example, R_2 = OMe can be transformed to R_2 = OH by treating with borontribromide in an organic solvent such as DCM at a temperature ranging from –78°C to 45°C, preferably at ambient temperature for 1 to 24 hours.

6605E.T2890

150

SCHEME I



Z = substituted zinc, tin or boron
Ar = 5-6 aromatic or heteroaromatic ring

0016821 - 1

Example 2

Scheme 2 illustrates the synthesis of compounds of formula XI. In step 1, compound of the formula X is reacted under standard alkylation conditions by treating with an electrophile R_5X, where X can be mesylate, tosylate, bromo, iodo and chloro, preferably bromo or iodo, and a base such as sodium or potassium hydride, sodium, potassium or cesium carbonate, preferably cesium carbonate in an organic solvent such as dimethylformamide (DMF) or THF for 1 to 24 hours at a temperature ranging from –78°C to

151

45°C. Compounds of the type formula XI can also be obtained by starting with the appropriate nitroaniline compound of the formula V in step 3 of scheme 1.

Scheme 2 also illustrates the synthesis of compounds of formula and formula XIII. In step 2, compound of the formula X is reacted with a triflating reagent and base, such as N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) and sodium hydride or trifluoromethanesulfonic anhydride and pyridine, in an anhydrous organic solvent such as THF at a temperature ranging from –78°C to ambient temperature, preferably at ambient temperature, for 1 to 12 hours to give compound of formula XII. In step 3, under palladium catalysis, such as with tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), with the appropriate organoborane Z = $B(R)_2$, organostannane Z = $Sn(R)_3$ or organozinc Z = ZnR agent, and an appropriate base such as potassium phosphate in a suitable organic solvent such as dioxane at a temperature ranging from ambient temperature to 105°C, preferably 105°C, for 1 to 24 hours to give compound of the formula XIII. Compounds of the type formula XIII can also be obtained by starting with the appropriate nitroaniline compound of the formula V in step 3 of scheme 1.

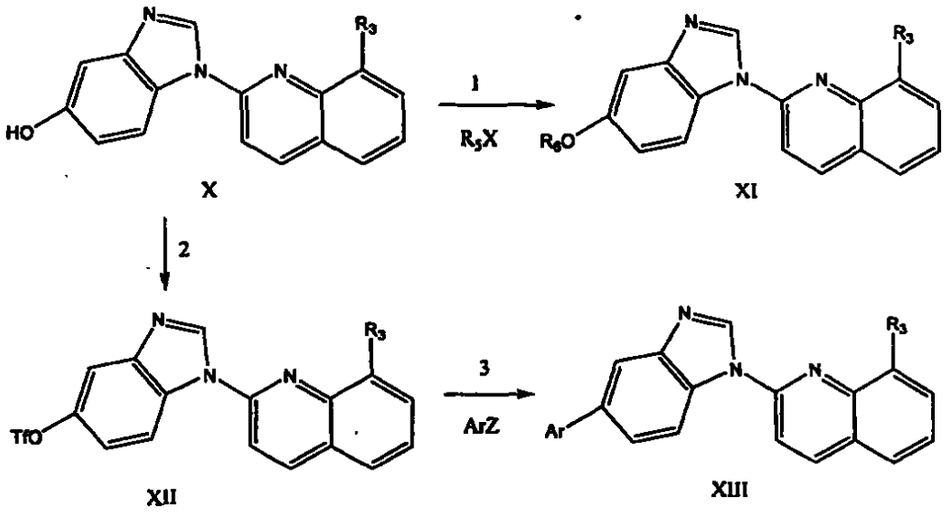
WO 2007/128809 PCT/EP2007/054099

Example 3

Scheme 3 illustrates the synthesis of compounds of formula XV. In step 1, compound of formula XIV is reacted with an amine NR_7R_8 and reducing agent, such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride, and acetic acid in an organic solvent, such as methanol, ethanol and dichloroethane, at a temperature ranging from 0°C to 80°C, preferably at ambient temperature, for 1 to 24 hours. Compounds of the type formula XV can also be obtained by starting with the appropriate ArZ or NR_4R_5 in step 7 of scheme 1.

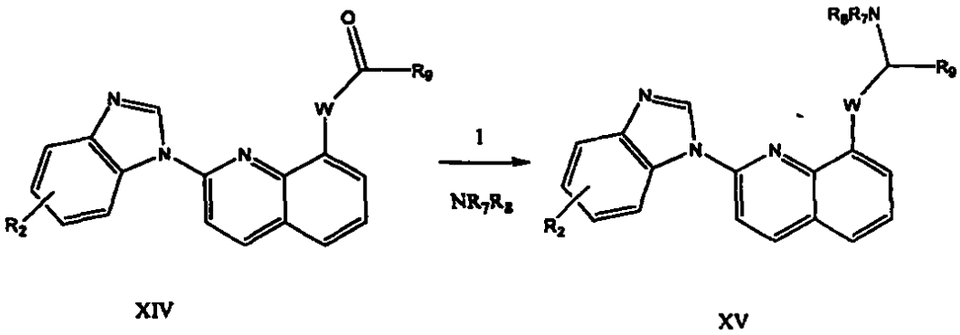
152

SCHEME 2



Z = substituted zinc, tin or boron
Ar = 5-6 aromatic or heteroaromatic ring

SCHEME 3



6018821 7 1309

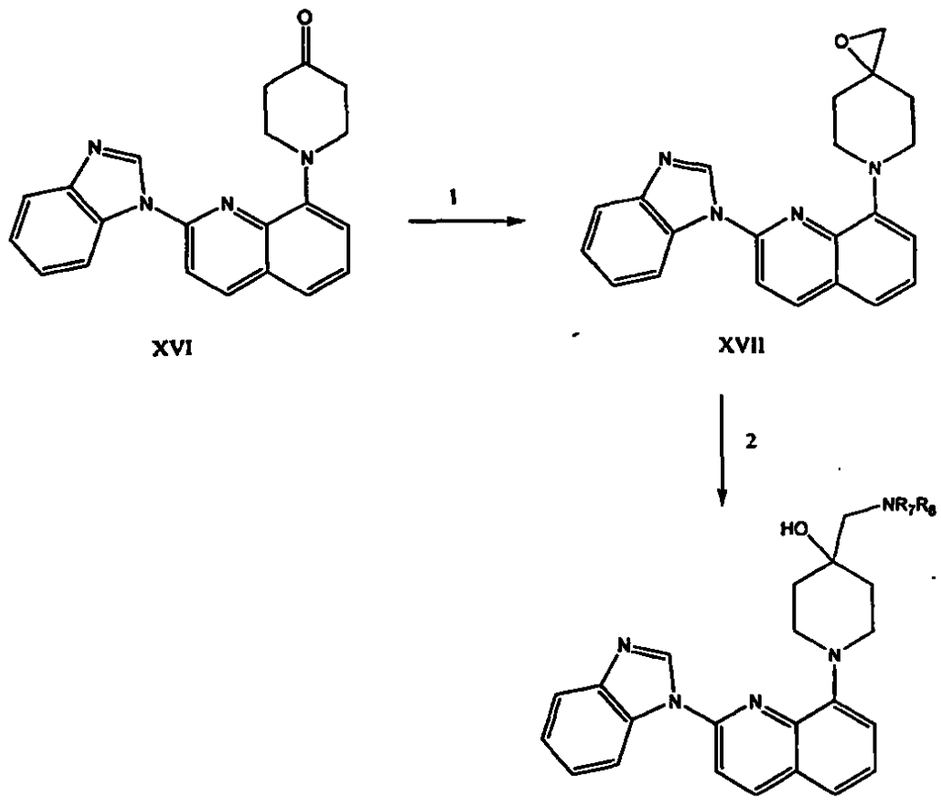
153

Example 4

Synthetic Scheme 4

Scheme 4 illustrates the synthesis of compounds of formula **XVIII**. In step 1, compound of formula **XVI** is reacted with trimethylsulfonium iodide and a base, such as sodium hydride, in an organic solvent, such as dimethylsulfoxide (DMSO) or THF, at a temperature ranging from –78°C to 65°C, preferably at ambient temperature, for 1 to 24 hours. The resulting compound of formula **XVII** is reacted in step 2 with amine NR_7R_8 in a solvent such as THF, methanol, ethanol, water, DMF, DMSO or any combination thereof at a temperature ranging from 0°C to 100°C, preferably for 1 to 48 hours to give compound of formula **XVIII**. Compounds of the type formula **XVIII** can also be obtained by starting with the appropriate NR_4R_5 in step 7 of scheme 1.

SCHEME 4



XVI XVII XVIII

WO 2004/013099 PCT/IB2003/003617

154

Detailed Synthetic Processes

Example 5

Synthesis of 1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine.

Example 5A

Trifluoro-methanesulfonic acid 8-(1,1,2,2-tetramethyl-propoxy)-quinolin-2-yl ester

2,8-Quinolinediol (20.0 g, 124 mMol) was suspended in 500 mL of dichloromethane (DCM) under an atmosphere of dry nitrogen (N_2). To this solution was added imidazole (20 3 g, 298 mMol) followed by tert-butyldimethylsilyl chloride (20.6 g, 137 mMol) and 4-dimethylaminopyridine (1.50 g, 12.4 mMol) The reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature after which time it was partitioned between DCM and 1% aqueous sodium bisulfate ($NaHSO_4$). The DCM layer was saved and washed two more times with 1% aqueous NaHSO4, then aqueous saturated sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) and finally brine The DCM layer was dried over sodium sulfate ($Na2SO_4$), filtered and concentrated under vacuum to give crude product (40 g) as a white solid. The solid was dissolved in 500 mL of anhydrous tetrahydrofuran (THF) under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (48.7 g, 136 mMol) and the solution was cooled to 0°C. To this solution was slowly added (3.2 g, 136 mMol) sodium hydride (60% in oil). After the addition was complete, the reaction mixture was warmed to ambient tmperature An additional 1.00 g sodium hydride (60% in oil) was added after one hour and stirred for an additional 30 minutes. The mixture was concentrated under vacuum and taken up in DCM. Water (1.0 mL) was added slowly dropwise to quench any unreacted sodium hydride and then the reaction mixture was extracted twice from 0.1N aqueous sodium hydroxide (NaOH) and then washed with brine. The DCM layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give 57 g of the crude triflate 5A as a yellow oil.

Example 5B

(4-Methoxy-2-nitro-phenyl)-[8-(1,1,2,2-tetramethyl-propoxy)-quinolin-2-yl]-amine

Trifluoro-methanesulfonic acid 8-(1,1,2,2-tetramethyl-propoxy)-quinolin-2-yl ester 5A (9.81 g, 24.1 mMol) and 4-methoxy-2-nitroaniline (4.86 g, 28.9 mMol) were dissolved in 100 mL of dioxane under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added (11.0 g, 33 7 mMol) cesium carbonate ($CsCO_3$), (900 mg, 1.45 mMol) racemic-2,2'-bis(diphenylposphino)-1,1'-binapthyl (BINAP) and (883 mg, 0.964 mMol) tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) and the reaction mixture was heated to 100°C and reacted at this temperature for 4 hours The mixture was then cooled to ambient temperature, concentrated under vacuum, treated

60152709.1 30909

155

with DCM, filtered and concentrated under vacuum to give a red solid. The solid was chromatographed on flash silica gel eluting with hexanes/DCM (3:1) to give 7.25 g of the titled compound 5B as a red solid.

Example 5C

4-Methoxy-N^1-[8-(1,1,2,2-tetramethyl-propoxy)-quinolin-2-yl]-benzene-1,2-diamine

(4-Methoxy-2-nitro-phenyl)-[8-(1,1,2,2-tetramethyl-propoxy)-quinolin-2-yl]-amine 5B (21.9 g, 51.3 mMol) was dissolved in a solution of 200 mL ethanol (EtOH) and 70 mL of THF under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added 10% palladium on carbon (2.18 g) followed by the dropwise addition of 10 mL of anhydrous hydrazine. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours after which time it was filtered through Celite™ and the Celite™ was washed with DCM. The combined filtrates were concentrated under vacuum and the resulting residue was partitioned between DCM and aqueous saturated $NaHCO_3$. The DCM layer was then washed again with saturated $NaHCO_3$ and then brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give 18.3 g of a tan solid as the titled compound 5C.

Example 5D

2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-ol.

4-Methoxy-N^1-[8-(1,1,2,2-tetramethyl-propoxy)-quinolin-2-yl]-benzene-1,2-diamine 5C (18.3 g, 46.1 mMol) was dissolved in 40 mL of 2-methoxyethanol under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added formamidine acetate (5.28 g, 50.7 mMol) and the reaction mixture was heated to 125°C and reacted at this temperature for 1.5 hours. The solvent was removed under vacuum and the resulting solid was triturated with ethyl ether (Et_2O), dried under vacuum to give 13.3 g of a pink solid as the titled compound 5D.

Example 5E

Trifluoro-methanesulfonic acid 2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl ester

2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-ol 5D (13.9 g, 47.8 mMol) was dissolved in 100 mL of anhydrous THF. To this solution was added N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (20.3 g, 47.8 mMol) and then solution was subsequently cooled to 0°C. To this solution was slowly added (1.31 g, 54.9 mMol) sodium hydride (60% in oil). After the addition was complete the reaction mixture was warmed to ambient temperature. After 30 minutes, 500 mg more of sodium hydride (60% in oil) was added

60168217 - 1130

156

followed by 3.50 g of N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The solvent was then removed under vacuum and the resulting residue was taken up in DCM. To this solution was slowly added 1.0 mL of water to decompose any unreacted sodium hydride. The mixture was subsequently partitioned between DCM and 0.1 N aqueous NaOH. The DCM layer was then washed again with 0.1 N aqueous NaOH, followed by brine and then dried over magnesium sulfate ($MgSO_4$), filtered and concentrated under vacuum to give 20.7 g of a pink solid as the crude title compound **5E**.

Example 5F

{1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-carbamic acid tert-butyl ester.

Trifluoro-methanesulfonic acid 2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl ester **5E** (15.0 g, 35.4 mMol) and piperidin-4-yl-carbamic acid tert-butyl ester (14.2 g, 70.9 mMol) were dissolved in 200 mL of dioxane under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added (16.2 g, 49.6 mMol) $CsCO_3$, (1.28 g, 2.12 mMol) of racemic-BINAP and (1.29 mg, 1.41 mMol) tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) and the reaction mixture was heated to 100°C and reacted at this temperature overnight. The mixture was then cooled to ambient temperature, filtered, and concentrated under vacuum to give an orange foam. The foam was chromatographed on flash silica gel eluting with a gradient from ethyl acetate (EtOAc)/DCM (5:1) to EtOAc/DCM (3:7) give 12.3 g of the titled compound **5F** as a slightly yellow solid.

Example 5G

1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine.

{1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-carbamic acid tert-butyl ester **5F** (8.40 g, 17.7 mMol) was dissolved in 50 mL of trifluoroacetic acid (TFA) under an atmosphere of dry N_2. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 15 minutes after which time it was concentrated under vacuum to give a yellow oil. The oil was partitioned between DCM and 0.1N aqueous NaOH. The DCM layer was washed again with 0.1N aqueous NaOH. The DCM layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give 5.85 g of the titled compound **5G** as a yellow solid.

C.I. m/z 374 [M+1]; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7 35 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.06 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (m, 2 H), 2.90 (m, 3 H), 2.05 (m, 2 H), 1.83 (m, 2 H), 1.50 (brs, 2 H).

60082-7128 9TOS

157

Example 6

1-[8-(4-Amino-piperidin-1-yl)-quinolin-2-yl]-1H-benzoimidazol-5-ol

1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine 5G (500 mg, 1.10 mMol) was dissolved in 10 mL of DCM under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added boron tribromide (300 µL, 3.30 mMol) and the mixture was stirred overnight at ambient temperature. Then an additional 200 µL of borontribromide was added and the mixture was stirred for two hours. The reaction mixture was then poured over crushed ice and the pH of the resulting solution was adjusted to 9 with the careful addition of sodium carbonate (Na_2CO_3). The slurry was filtered and the solid was washed with water followed by Et_2O and then dried under vacuum to give the titled compound 6 as a yellow solid.

C.I. m/z 374 [M+1]; ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.07 (s, 1 H), 8.76 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 2.2, 8.9 Hz, 1 H), 3.72 (m, 2 H), 2.76 (m, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H).

Example 7

1-{2-[5-(Pyridin-2-ylmethoxy)-benzoimidazol-1-yl]-quinolin-8-yl}-piperidin-4-ylamine.

Example 7A

{1-[2-(5-Hydroxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-carbamic acid tert-butyl ester.

1-[8-(4-Amino-piperidin-1-yl)-quinolin-2-yl]-1H-benzoimidazol-5-ol 6 (460 mg, 1 30 mMol) was dissolved in 5 mL of anhydrous DMF under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added di-tert-butyldicarbonate (279 mg, 1.30 mMol) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was then concentrated under vacuum and partitioned between DCM and aqueous saturated $NaHCO_3$. The DCM layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give a yellow solid. The solid was chromatographed on flash silica gel eluting with EtOAc to give 273 mg of the titled compound 7A as a yellow solid.

Example 7B

(1-{2-[5-(Pyridin-2-ylmethoxy)-benzoimidazol-1-yl]-quinolin-8-yl}-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester.

WO 2004/087709 PCT/US2004/009909

158

{1-[2-(5-Hydroxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-carbamic acid tert-butyl ester **7A** (73 mg, 0.16 mMol) was dissolved in 1 mL of anhydrous DMF under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added (37 mg, 0.17 mMol) potassium bis(trimethyl)silylamide (95%) followed by 2-picolyl chloride (25 µL, 0.17 mMol). The reaction mixture was stirred overnight at ambient temperature after which time the reaction mixture was concentrated under vacuum and then partitioned between DCM and aqueous saturated $NaHCO_3$. The DCM layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give a yellow gel. The gel was chromatographed on flash silica gel eluting with a gradient from DCM to DCM/MeOH (98:2) to give 55 mg of the titled compound **7B**.

Example 7C

1-{2-[5-(Pyridin-2-ylmethoxy)-benzoimidazol-1-yl]-quinolin-8-yl}-piperidin-4-ylamine

{1-{2-[5-(Pyridin-2-ylmethoxy)-benzoimidazol-1-yl]-quinolin-8-yl}-piperidin-4-yl}-carbamic acid tert-butyl ester **7B** (55 mg, 0.094 mMol) was dissolved in 1 mL of TFA under an atmosphere of dry N_2 and stirred for 15 minutes at ambient temperature. The reaction mixture was then concentrated under vacuum to give an oil which was subsequently partitioned between 0.1 N aqueous NaOH and DCM. The DCM layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give 38.9 mg of a yellow film as the titled compound **7C**.

C.I. *m/z* 451 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1 H), 8.60 (m, 1 H), 8.42 (dd, J = 1.5, 8.9 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.64-7.72 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.18-7.25 (m, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 3.87 (m, 2 H), 2.92 (m, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.60 (brs, 2 H).

Example 8

{1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-dimethyl-amine.

1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine **5G** (160 mg, 0.43 mMol) was dissolved in 2 mL of chloroform under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added 50 µL of 37% aqueous formaldehyde and 100 µL formic acid and the reaction mixture was subsequently heated to 65°C and reacted at this temperature for 4 hours. The reaction mixture was then partitioned between DCM and 0.1 N aqueous NaOH. The DCM layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give an orange solid as the titled compound **8**.

C.I. *m/z* 402 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1 H), 8.42 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1

9015821.1 • 1130095

H), 7.05 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 4.00 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.80 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.37 (s, 6 H), 1.99 (m, 2 H).

Example 9

{4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-methyl-amine

Example 9A

4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzaldehyde.

Trifluoro-methanesulfonic acid 2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl ester 5E (265 mg, 0.630 mMol) was dissolved in 3 mL of dioxane under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added 4-formylbenzene boronic acid (145 mg, 0.940 mMol), potassium phosphate (267 mg, 1.26 mMol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (36 mg, 0.032 mMol). The reaction mixture was heated to 105°C and reacted at this temperature overnight. The reaction mixture was then cooled to ambient temperature, concentrated under vacuum and partitioned between DCM and aqueous saturated $NaHCO_3$. The DCM layer was then washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give a yellow solid as the title compound 9A which was pushed on without further purification.

Example 9B

{4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-methyl-amine.

4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzaldehyde 9A (120 mg, 0.32 mMol) was dissolved in 2 mL of methanol under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added 800 µL of a solution of 2.0 M methylamine in methanol and then AcOH was added dropwise until the pH of the solution was ~5. To this solution was added (42 mg, 0.64 mMol) sodium cyanoborohydride ($NaCNBH_3$) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was then concentrated under vacuum and subsequently partitioned between DCM and 0.1 N aqueous NaOH. The DCM layer was washed again with 0.1 N aqueous NaOH, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to give 220 mg of a green residue. The residue was chromatographed on flash silica gel eluting with a gradient DCM/MeOH (5/95) to DCM/MeOH (15/85) to DCM/MeOH/NH_4OH (15/84.5/0.5) to give 50 mg of a white solid.

C.I. m/z 395 [M+1]; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1 H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.63 (m, 3 H), 7.56 (m, 1 H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 2.3, 8.9, 1 H), 3.88 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.43 (brs, 1H).

6606147.1309

160 Zo

Example 10

{4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-dimethyl-amine.

The same procedure that used for Example 9 was followed with the exception that 2.0 M dimethylamine in methanol was used in the place of 2.0 M methylamine in methanol in Example 9B to give the titled compound **10** as a white solid.

C.I. m/z 409 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1 H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.63 (m, 3 H), 7.56 (m, 1 H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J = 2.3, 8.9, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3 57 (s, 2 H), 2.35 (s, 6 H).

6016821.7 : 113099

Example 11

Cyclopropyl-{4-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-amine.

4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzaldehyde 9A (50 mg, 0.13 mMol) was dissolved in 500 µL of dichloroethane (DCE) under an atmosphere of dry N_2 To this solution was added 80 µL of AcOH, cyclopropylamine (50 µL, 0.65 mMol) and (42 mg, 0.20 mMol) sodium triacetoxyborohydride ($NaHB(OAc)_3$). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours after which time an additional 20 µL of cyclopropylamine and 20 mg of sodium triacetoxyborohydride were added and the resulting mixture was stirred overnight. The reaction mixture was then partitioned between aqueous 0 1 N NaOH and DCM. The DCM layer washed again with aqueous 0.1 N NaOH and then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give a 60 mg of the titled compound **11** as a yellow solid.

C.I. m/z 421 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7 96 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.64 (m, 3 H), 7.59 (m, 1 H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 6.75 (dd, J = 2.3, 8.9, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 1.95 (brs, 1 H), 0.49 (m, 4 H).

Example 12

tert-Butyl-{4-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-amine.

The same procedure that used for Example 11 was followed with the exception that tert-butylamine was used in the place of cyclopropylamine to give the titled compound **12** as a yellow solid

161

C.I. m/z 437 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7 95 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.65 (m, 3 H), 7.58 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 8 1 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J = 2.3, 8.9, 1 H), 3.86 (s, 5 H), 1.24 (s, 9 H).

Example 13

4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzylamine.

The same procedure that used for Example 9 was followed with the exception that ammonium acetate was used in the place of 2.0 M methylamine in methanol in Example 5B to give a yellow solid. The solid was chromatographed on flash silica gel eluting with a gradient from DCM/MeOH (5/95) to DCM/MeOH (15/85) to DCM/MeOH/NH_4OH (15/94.5/0.5) to give the titled compound 13 as a white solid.

C.I m/z 381 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.78 (dd, J = 1.5, 7.3 Hz, 1 H), 7.66 (m, 3 H), 7.60 (m, 1 H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 2.5, 8.9, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.78 (brs, 2H).

Example 14

1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine.

The same procedure that used for Example 5 was followed with the exception that 4-ethoxy-2-nitroaniline was used in the place of that 4-methoxy-2-nitroaniline in step 5B to give the titled compound 14 as a yellow solid.

C.I. m/z 388 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8 26 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.05 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.86 (m, 2 H), 2.90 (m, 3 H), 2 04 (m, 2 H), 1.79 (m, 2 H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

Example 15

{1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-dimethyl-amine.

The same procedure that used in Example 8 was followed with the exception 1-[2-(5-ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine 14 was used in the place of 1-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine 5G to give the titled compound 15 as a yellow solid.

C.I. m/z 416 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7 24 (m, 1

60028217 · 1230909

162

H), 7.05 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.00 (m, 2H), 2.80 (m, 2 H), 2.40 (m, 1 H), 2.38 (s, 6 H), 2.00 (m, 2 H), 1.46 (t, J = 7 0 Hz, 3 H).

Example 16

1-[2-(5-Trifluoromethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine.

The same procedure that used in Example 5 was followed with the exception that 2-nitro-4-(trifluoromethoxy)aniline was used in the place of 4-methoxy-2-nitroaniline in step 5B to give the titled compound 16 as a yellow solid.

C.I. m/z 428 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7 47 (m, 2 H), 7 32 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 3.87 (m, 2 H), 2.90 (m, 3 H), 2.05 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.71 (brs, 2 H)

6018217.1309

Example 17

{4-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-methyl-amine.

The same procedure that used for Example 9 was followed with the exception that 4-ethoxy-2-nitroaniline was used in the place of 4-methoxy-2-nitroaniline in step 5B to give the titled compound 17 as a tan solid.

C.I. m/z 409 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7 92 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.62 (m, 3 H), 7.54 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 2.5, 8.9, 1 H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.97 (brs, 1H), 2.55 (s, 3 H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)

Example 18

Cyclopropyl-{4-[2-(5-ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-amine.

The same procedure that used for Example 11 was followed with the exception that 4-ethoxy-2-nitroaniline was used in the place of 4-methoxy-2-nitroaniline in step 5B to give the titled compound 18 as a yellow solid.

C.I. m/z 435 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.65 (m, 3 H), 7.58 (m, 1 H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 6.76 (dd, J = 2.5, 9.1, 1 H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3 97 (s, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 1.93 (brs, 1 H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.48 (m, 4 H).

Example 19

163

tert-Butyl-[1-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl]-amine.

The same procedure that used for Example 12 was followed with the exception that 4-ethoxy-2-nitroaniline was used in the place of 4-methoxy-2-nitroaniline in step 5B to give the titled compound **19** as a yellow solid.

C.I. m/z 451 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.65 (m, 3 H), 7 55 (m, 1 H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 2.5, 8.9, 1 H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3 89 (s, 2 H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.28 (s, 9 H).

<u>Example 20</u>

{1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-dimethyl-amine

The same procedure that used for Example 10 was followed with the exception that 4-ethoxy-2-nitroaniline was used in the place of 4-methoxy-2-nitroaniline in step 5B to give the titled compound **20** as a yellow solid.

C.I. m/z 423 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7 96 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.64 (m, 3 H), 7.56 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 2.4, 8.9, 1 H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3 55 (s, 2 H), 2.31 (s, 6 H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

<u>Example 21</u>

1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-one.

The same procedure that used for Example 5 was followed with the exception that 4-piperdone was used in the place of piperidin-4-yl-carbamic acid tert-butyl ester in step 5F to give the titled compound **21** as a white solid.

C.I. m/z 373 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1 H), 8.35 (m, 2 H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 1.3, 8.2, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.04 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.71 (m, 4 H), 2.79 (m, 4 H).

<u>Example 22</u>

1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-one.

The same procedure that was used for Example 21 was followed except that 4-ethoxy-2-nitroaniline was used in the place of 4-methoxy-2-nitroaniline in step 5B to give the titled compound **22** as a white solid.

6068217 • 1130099

164

C.I. m/z 387 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1 H), 8.30 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8 7 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 1.3, 8.1, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 6.99 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.65 (m, 4 H), 2.74 (m, 4 H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

Example 23

1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ol.

1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-one 22 (140 mg, 0.36 mMol) was dissolved in 1.5 mL of methanol under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added sodium borohydride (14 mg, 0.36 mMol) and the solution was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was then concentrated under vacuum and partitioned between DCM and saturated aqueous $NaHCO_3$. The DCM layer was then washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give a green foam. The foam was chromatographed on flash silica gel eluting with a gradient from MeOH/DCM (1/99) to MeOH/DCM (4/96) to give the titled compound 23 as a yellow foam.

C.I. m/z 389 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8 30 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.07 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.97 (m, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.10 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

Example 24

Cyclopropyl-{1-[2-(5-ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-amine.

1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-one 22 (130 mg, 0 340 mMol) was dissolved in 1.5 mL of (DCE under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added cyclopropyl amine (110 µL, 1.7 mMol) and 200 µL of AcOH and the solution was stirred for 10 minutes. To this solution was added $NaHB(OAc)_3$ (107 mg, 0.50 mMol) and the solution was stirred at ambient temperature for 5 hours. The reaction mixture was then partitioned between DCM and aqueous 0.1 N NaOH. The DCM layer was again washed with aqueous 0.1 N NaOH, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give 150 mg of a green foam. The foam was chromatographed on flash silica gel eluting with a gradient from MeOH/DCM (2/99) to MeOH/DCM (4/96) to give the titled compound 24 as a yellow solid.

C.I. m/z 428 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8 28 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7 25 (m, 1

6505217.13809

165

H), 7.07 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1 H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 2.90 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 2.16 (m, 2 H), 1.83 (m, 2 H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.43 (m, 2 H), 0.42 (m, 2 H)

Example 25

tert-Butyl-[1-[2-(5-ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl]-amine.

The same procedure that was used for Example 24 was followed except tert-butylamine was used in the place of cyclopropylamine to give the titled compound 25 as a yellow solid.

C.I. m/z 444 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7 245 (m, 1 H), 7.08 (dd, J = 2.5, 8.91 Hz, 1 H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3 90 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.79 (m, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.17 (s, 9 H).

Example 26

{1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-methyl-amine.

1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-one 21 (200 mg, 0.540 mMol) was dissolved in 2 mL of MeOH under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added 1.34 mL of a 2.0 M solution of methylamine in methanol and AcOH was then added until the pH~5. To this solution was added 95% $NaCNBH_3$ (93 mg, 0.540 mMol) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours. The reaction mixture was then concentrated under vacuum and subsequently partitioned between DCM and aqueous 0.1 N NaOH. The DCM layer was then washed again with aqueous 0.1 N NaOH, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give a green foam. The foam was chromatographed on flash silica gel eluting with a gradient from MeOH/DCM (5/95) to MeOH/DCM (10/90) to MeOH/DCM/NH_4OH (10/89/1) give the titled compound 22 as a green solid.

C.I. m/z 388 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7 25 (m, 1 H), 7.08 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.90 (m, 2 H), 2.62 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.14 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.75 (brs, 1 H).

Example 27

2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-8-(1-oxa-6-aza-spiro[2.5]oct-6-yl)-quinoline.

5015821.1309

166

Trimethyl sulfonium iodide (326 mg, 1.60 mMol) was dissolved in 6 mL of anhydrous dimethylsulfoxide under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added (67.7 mg, 1 7 mMol) sodium hydride (60% in oil) and the reaction mixture was stirred for 10 minutes at ambient temperature. To this solution was added a solution of 1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-one **21** (450 mg, 1.21 mMol) in 4 mL of anhydrous dimethylsulfoxide and the reaction mixture was subsequently stirred overnight at ambient temperature. The reaction mixture was then partitioned between EtOAc and water The EtOAc layer was washed with 3 more times with water and then with brine. The EtOAc layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give a yellow foam as the titled compound **27**.

C.I. *m/z* 387 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8 31 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.34 (d, J = 2 3 Hz, 1 H), 7 29 (m, 1 H), 7.06 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.68 (m, 2 H), 3 41 (m, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H).

6016821 7 . 11 3099

Example 28

4-Dimethylaminomethyl-1-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ol.

2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-8-(1-oxa-6-aza-spiro[2.5]oct-6-yl)-quinoline **23** (250 mg, 0.647 mMol) and 2 mL of 2.0 M dimethylamine in THF were suspended in 2 mL of methanol in a pressure vial. The vial was capped, heated to 65°C and reacted at this temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum to give a yellow solid. The solid was chromatographed on flash silica gel eluting with a gradient from MeOH/DCM (10/90) to MeOH/DCM/NH_4OH (10/89/1) give 160 mg of the titled compound **28** as a yellow solid.

C.I. *m/z* 432 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.01 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.68 (m, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 2.42 (s, 8 H), 2.00 (m, 2 H),1.90 (brs, 1 H), 1.79 (m, 2 H).

Example 29

1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-4-methylaminomethyl-piperidin-4-ol.

The same procedure that was used in Example 28 was followed except that 2 0 M methylamine in methanol was used in the place of 2.0 M dimethylamine in THF to give the titled compound **29**

167

C.I. m/z 418 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1 H), 8.32 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.02 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.70 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 2.65 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 1 79 (m, 2 H).

Example 30

4-Aminomethyl-1-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ol

The same procedure that was used in Example 28 was followed except that ammonium hydroxide was used in the place of 2.0 M dimethylamine in THF and the solvent was THF rather than methanol to give the titled compound 30.

C.I. m/z 404 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1 H), 8.30 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 8 9 Hz, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.01 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.71 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 1.79 (m, 2 H).

Example 31

1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-pyrrolidin-3-ylamine.

The same procedure that was used in Example 5 was followed except that (+/-)3-(t-butoxycarbonyl amino)-pyrrolidine was used in the place on the piperidin-4-yl-carbamic acid tert-butyl ester in step 5F to give the titled compound 31 as a yellow solid.

C.I. m/z 360 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.33 (d, J = 2 3 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 7 9 Hz, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3 90 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.75 (m, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.92 (brs, 2 H), 1.82 (m, 2 H)

Example 32

1-(2-Benzoimidazol-1-yl-quinolin-8-yl)-piperidin-4-ylamine.

Example 32A

8-Benzyloxy-quinolin-2-ylamine.

98% 2-Amino-8-hydroxyquinoline (20.0 g, 122 mMol) was dissolved in 50 mL of anhydrous DMF under an atmosphere of dry N_2. The reaction mixture was cooled to 0°C after which time (4.89 g, 122 mMol) sodium hydride (60% in oil) was slowly added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. To this solution was added benzyl bromide (14 5 mL, 122 mMol) and the reaction mixture was subsequently warmed to ambient temperature

6016827.1 13099

168

and stirred overnight. The reaction mixture was then filtered and the resulting solid was washed with Et_2O and then dried under vacuum to give 29.4 g of the titled compound 32A as a white solid.

Example 32B

(8-Benzyloxy-quinolin-2-yl)-(2-nitro-phenyl)-amine.

8-Benzyloxy-quinolin-2-ylamine 32A (3.50 g, 14.0 mMol) and 1-bromo-2-nitrobenzene (3.20 g, 15.4 mMol) were dissolved in 70 mL of dioxane under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added $CsCO_3$ (18.3 g, 56.0 mMol), racemic-BINAP (1.00 g, 1.68 mMol) and (513 mg, 0.560 mMol) tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0). The reaction mixture was heated to 100°C and reacted at this temperature overnight. The mixture was then cooled to ambient temperature, concentrated under vacuum, treated with DCM, filtered and concentrated under vacuum to give a red solid. The solid was chromatographed on flash silica gel eluting with DCM to give 5.16 g of the titled compound 32B as an orange solid.

Example 32C

2-(2-Amino-phenylamino)-quinolin-8-ol.

(8-Benzyloxy-quinolin-2-yl)-(2-nitro-phenyl)-amine 32B (5.16 g, 13.9 mMol) was suspended in 60 mL of EtOH under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added ammonium formate (17.5 g, 278 mMol) and 550 mg of 20% palladium hydroxide on carbon. The reaction mixture was heated to 78°C and stirred at this temperature for 2 hours after which time it was cooled to ambient temperature and filtered through Celite™. The Celite™ was washed with ethanol, the filtrates were combined and concentrated under vacuum to give the titled compound 32C which was subsequently carried on crude to the next step.

Example 32D

1-(2-Benzoimidazol-1-yl-quinolin-8-yl)-piperidin-4-ylamine.

The same procedure that was used in Example 5 except that compound 2-(2-amino-phenylamino)-quinolin-8-ol 32C was used in the place of 2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-ol 5D in step 5E to give the title compound 32D.

C.I. m/z 344 [M+1]; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1 H), 8.43 (m, 1 H), 8.31 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.89 (m, 1 H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.36-7.49 (m, 4 H), 7.24 (m, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 2.90 (m, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.28 (brs, 2 H).

5016821.1 1E099

169

Example 33

1-(2-Imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-quinolin-8-yl)-piperidin-4-ylamine.

The same procedure that was used in Example 32 that 2-chloro-3-nitropyridine was used in the place of 1-bromo-2-nitrobenzene in step 32B to give the titled compound 33.

C.I. m/z 345 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1 H), 9.00 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J = 1.4, 4.7 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J = 1.4, 8.1, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.33 (dd, J = 4.8, 8.1 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 1.7, 7.1 1 H), 3.93 (m, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 2.91 (m, 2 H), 2.12 (m, 2 H); 1.98 (brs, 2 H), 1.88 (m, 2 H).

Example 34

1-{2-[5-(4-Methoxy-phenyl)-benzoimidazol-1-yl]-quinolin-8-yl}-piperidin-4-ylamine.

Example 34A

4'-Methoxy-3-nitro-biphenyl-4-ylamine.

To a solution of 30 mL of water and 40 mL of dioxane were added 4-methoxyphenylboronic acid (1.69 g, 11.1 mMol), 4-bromo-2-nitroaniline (2.18 g, 10.0 mMol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (580 mg, 0.502 mMol) and Na_2CO_3 (6.00 g, 56.6 mMol) under an atmosphere of dry N_2. The reaction mixture was subsequently heated to 80°C and stirred at this temperature overnight. The reaction mixture was then partitioned between DCM and water. The DCM layer was then washed with brine, dried over Na2SO4, filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was chromatographed on flash silica gel eluting with a gradient starting from DCM/hexanes (1:1) to DCM to give 2.38 g of the titled compound 34.

Example 34B

1-{2-[5-(4-Methoxy-phenyl)-benzoimidazol-1-yl]-quinolin-8-yl}-piperidin-4-ylamine.

The same procedure that was used in Example 5 was followed except that 4'-methoxy-3-nitro-biphenyl-4-ylamine was used in the place of 4-methoxy-2-nitroaniline in step 5B to give the titled compound 34B.

C.I. m/z 450 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.62 (m, 3 H), 7 45 (m, 2 H), 7.35 (dd, J = 1.3, 5.8 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J = 2.1, 6.9 Hz, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 3 83 (s, 3 H), 2.88 (m, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 1.83 (m, 4 H).

60087.7289TO9

170

Example 35

(4-{2-[5-(4-Methoxy-phenyl)-benzoimidazol-1-yl]-quinolin-8-yl}-benzyl)-methyl-amine.

The same procedure that was used for Example 9 was followed except that compound 4'-methoxy-3-nitro-biphenyl-4-ylamine 34A was used in the place of 4-methoxy-2-nitroaniline in step 5B to give the titled compound 35.

C.I. m/z 471 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.64 (m, 3 H), 7.47-7.57 (m, 5 H), 7.31 (dd, J = 1.7, 8.5 Hz, 1 H), 6.96 (m, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.87 (brs, 1 H), 2.55 (s, 3 H).

Example 36

1-[2-(5-Cyclopropylmethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine.

Example 36A

{1-[2-(5-Hydroxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-carbamic acid tert-butyl ester.

1-[8-(4-Amino-piperidin-1-yl)-quinolin-2-yl]-1H-benzoimidazol-5-ol 6 (3.20 g, 6.76 mMol) was dissolved in 20 mL of anhydrous DMF under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added di-tert-butyldicarbonate (1.11 g, 5.10 mMol) and the reaction mixture was stirred for 4 hours. The mixture was then concentrated under vacuum and the residue was subsequently chromatographed on flash silica gel eluting with a gradient from EtOAc/DCM (30:70) to EtOAc to give 1.80 g of the titled compound 36A.

Example 36B

1-[2-(5-Cyclopropylmethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine.

{1-[2-(5-Hydroxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-carbamic acid tert-butyl ester 36A (200 mg, 0.435 mMol) was dissolved in 1.5 mL of anhydrous DMF under an atmosphere of dry N_2. To this solution was added $CsCO_3$ (170 mg, 0.520 mMol) followed by cyclopropyl methane bromide (46 µL, 0.48 mMol). The reaction mixture was subsequently heated to 65°C and stirred at this temperature for 4 hours. The reaction mixture was then cooled to ambient temperature and partitioned between EtOAc and water. The EtOAc layer was washed 4 more times with water and then with brine. The EtOAc was then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum and the resulting green oil was

6018217.1309

chromatographed on flash silica gel eluting with MeOH/DCM (2:98) to give the a green oil The oil was dissolved in 1.5 mL of TFA under an atmosphere of dry N_2. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes after which time it was concentrated under vacuum and the resulting residue was partitioned between DCM and aqueous 0.1 N NaOH The DCM layer was then washed with basic brine (pH = 10), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to give 118 mg of the titled compound as a yellow solid 36B.

C.I. m/z 414 [M+1]; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.09 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1 H), 3.87 (m, 4 H), 2.87 (m, 3 H), 2.03 (m, 2 H), 1.81 (m, 2 H), 1.56 (brs, 2 H), 1.32 (m, 1 H), 0.66 (m, 2 H), 0.39 (m, 2 H).

The following biological assays are useful in the general practice of the technology described herein.

Example 37

The *in vitro* activity of the compounds of formulas 1, 2 and 3 in inhibiting the PDGFβ receptor may be determined by the following procedure.

Inhibition of tyrosine kinase activity may be measured using a recombinant enzyme in an assay that measures the ability of compounds to inhibit the phosphorylation of the exogenous substrate, polyGluTyr (PGT, Sigma™, 4:1). The cytoplasmic domain of the human PDGFβ receptor (amino acids 559-1106) is expressed in Sf9 insect cells as a glutathione S-transferase (GST)-fusion protein using the baculovirus expression system. The protein is then purified from the lysates of these cells using glutathione agarose affinity columns.

The enzyme assay is performed in 96-well plates that are coated with the PGT substrate (0.625 µg PGT per well). Test compounds are diluted in dimethylsulfoxide (DMSO), and then added to the PGT plates so that the final concentration of DMSO in the assay is 1.6% (v/v). The recombinant enzyme is diluted in phosphorylation buffer (50 mM Hepes, pH 7.3, 125 mM NaCl, 24 mM $MgCl_2$). The reaction is initiated by the addition of ATP to a final concentration of 10 µM. After a 10 minute incubation at room temperature with shaking, the reaction is aspirated, and the plates are washed with wash buffer (PBS-containing 0.1% Tween-20). The amount of phosphorylated PGT is quantitated by incubation with a horseradish peroxidase(HRP)-conjugated PY-54 antibody (Transduction Labs), developing with TMB peroxidase (TMB is 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine), and detection on a BioRad™ Microplate reader at 450 nM. Inhibition of the kinase enzymatic activity by the test compound is detected as a reduced absorbance, and the concentration of the compound that is required to inhibit the signal by 50% (under the circumstances of the assay) is reported as the IC_{50} value for the test compound.

60168217 - 113099

172

To measure the ability of the compounds to inhibit PDGFRβ tyrosine kinase activity for the full length protein that exists in a cellular context, the porcine aortic endothelial (PAE) cells transfected with the human PDGFRβ (Westermark, Bengt, et. al., PNAS 87, pp128-132, 1990) may be used. Cells are plated and allowed to attach to 96-well dishes in the same media (Ham's F12) with 10% FBS (fetal bovine serum) for 6-8 hours. The cells are washed, re-fed with serum depleted media, and allowed to incubate over night. Immediately prior to dosing with compound, the cells are re-fed with the serum depleted media. Test compounds, dissolved in DMSO, are diluted into the media (final DMSO concentration 0.5% (v/v)). At the end of a 10 minutes incubation, PDGF-BB (100 ng/ml final) is added to the media for an 8 minute incubation. The cells are washed with HBSS and lysed in 50 ul of HNTG buffer (20 mM Hepes, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.2% Triton™ X-100, 10% glycerol, plus 0.2 mM PMSF (phenymethylsulfonyl fluoride), 1 µg/ml pepstatin, 1 µg/ml leupeptin, 1 µg/ml aprotonin, 2 mM sodium pyrophosphate, 2 mM sodium orthovanadate) and then diluted with 50 ul of HG dilution buffer (20 mM Hepes, pH 7.5, 10% glycerol, 0.2 mM PMSF (phenymethylsulfonyl fluoride), 1 µg/ml pepstatin, 1 µg/ml leupeptin, 1 µg/ml aprotonin, 2 mM sodium pyrophosphate, 2 mM sodium orthovanadate). The extent of phosphorylation of PDGFRβ is measured using an ELISA assay. The 96-well Protein A coated plates are blocked with Superblock (Pierce) and coated with 0.5 µg per well anti- PDGFRβ P20 antibody (Santa Cruz).

Any unbound antibody is washed off the plates prior to addition of the cell lysate. After a 2 hour room temperature incubation of the lysates (50 ul) with the PDGFRβ antibody, the PDGFRβ associated phosphotyrosine is quantitated by development with the HRP-conjugated PY-54 antibody and TMB, as described above. The ability of the compounds to inhibit the PDGF-BB stimulated autophosphorylation reaction by 50% under the conditions used, relative to PDGF-BB-stimulated controls, is reported as the IC_{50} value for the test compound.

60158217.110699

Example 38

Assay for Inhibition Activity Toward the KDR/VEGF Receptor

The *in vitro* activity of the compounds for inhibiting the KDR/VEGF receptor may be determined by the following procedure.

The ability of the compounds of the present invention to inhibit tyrosine kinase activity may be measured using a recombinant enzyme in an assay that measures the ability of compounds to inhibit the phosphorylation of the exogenous substrate, polyGluTyr (PGT, Sigma™, 4:1). The kinase domain of the human KDR/VEGF receptor (amino acids 805-1350) is expressed in Sf9 insect cells as a glutathione S-transferase (GST)-fusion protein using the baculovirus expression system. The protein is purified from the lysates of these cells using

193

glutathione agarose affinity columns. The enzyme assay is performed in 96-well plates that are coated with the PGT substrate (0.625 μg PGT per well). Test compounds are diluted in dimethylsulfoxide (DMSO), and then added to the PGT plates so that the final concentration of DMSO in the assay is 1.6% (v/v). The recombinant enzyme is diluted in phosphorylation buffer (50 mM Hepes, pH 7.3, 125 mM NaCl, 24 mM $MgCl_2$). The reaction is initiated by the addition of ATP to a final concentration of 10 μM. After a 30 minute incubation at room temperature with shaking, the reaction is aspirated, and the plates are washed with wash buffer (PBS-containing 0.1% Tween-20). The amount of phosphorylated PGT is quantitated by incubation with a HRP-conjugated (HRP is horseradish peroxidase) PY-54 antibody (Transduction Labs), developed with TMB peroxidase (TMB is 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine), and the reaction is quantitated on a BioRad™ Microplate reader at 450 nM. Inhibition of the kinase enzymatic activity by the test compound is detected as a reduced absorbance, and the concentration of the compound that is required to inhibit the signal by 50% is reported as the IC_{50} value for the test compound.

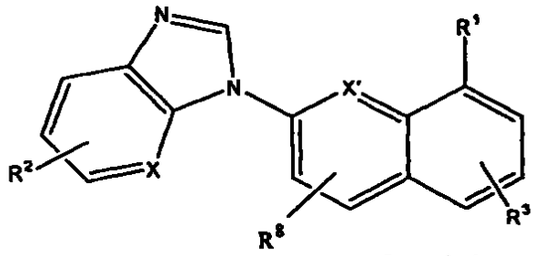
To measure the ability of the compounds to inhibit KDR tyrosine kinase activity for the full length protein that exists in a cellular context, the porcine aortic endothelial (PAE) cells transfected with the human KDR (Waltenberger et al., J. Biol. Chem. 269:26988, 1994) may be used. Cells are plated and allowed to attach to 96-well dishes in the same media (Ham's F12) with 10% FBS (fetal bovine serum). The cells are then washed, re-fed with serum depleted media that contains 0.1% (v/v) bovine serum albumin (BSA), and allowed to incubate for 24 hours. Immediately prior to dosing with compound, the cells are re-fed with the serum depleted media (without BSA). Test compounds, dissolved in DMSO, are diluted into the media (final DMSO concentration 0.5% (v/v)). At the end of a 2 hour incubation, $VEGF_{165}$ (50 ng/ml final) is added to the media for an 8 minute incubation. The cells are washed and lysed in HNTG buffer (20 mM Hepes, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.2% Triton™ X-100, 10% glycerol, 0.2 mM PMSF (phenymethylsulfonyl fluoride), 1 μg/ml pepstatin, 1 μg/ml leupeptin, 1 μg/ml aprotonin, 2 mM sodium pyrophosphate, 2 mM sodium orthovanadate). The extent of phosphorylation of KDR is measured using an ELISA assay. The 96-well plates are coated with 1 μg per well of goat anti-rabbit antibody. Unbound antibody is washed off the plate and remaining sites are blocked with Superblock buffer (Pierce) prior to addition of the anti-flk-1 C-20 antibody (0.5 μg per plate, Santa Cruz). Any unbound antibody is washed off the plates prior to addition of the cell lysate. After a 2 hour incubation of the lysates with the flk-1 antibody, the KDR associated phosphotyrosine is quantitated by development with the HRP-conjugated PY-54 antibody and TMB, as described above. The ability of the compounds to inhibit the VEGF-stimulated autophosphorylation reaction by 50%, relative to VEGF-stimulated controls is reported as the IC_{50} value for the test compound

60168217.1130099

174

Claims

1. A compound according to formula 1



formula I

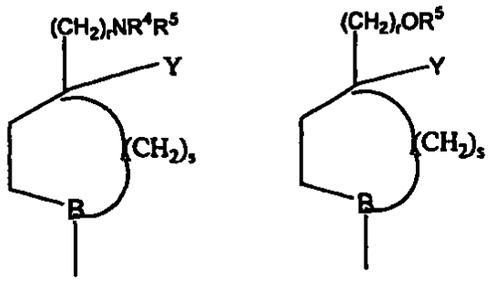
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrate thereof; wherein

X and X' are each, independently, CH or N;

R^1 is selected from the groups consisting of

(a) $-(C_5-C_{10})$aryl$(CH_2)_pNR^4R^5$, $-(C_5-C_{10})$ aryl$(CH_2)_pOR^4$, $-(C_5-C_{10})$heteroaryl$(CH_2)_pNR^4R^5$, $-(C_5-C_9)$heteroaryl$(CH_2)_pOR^4$, $-(C_3-C_{10})$heterocycloalkyl$(CH_2)_tNR^4R^5$, $-(C_3-C_{10})$heterocycloalkyl$(CH_2)_pOR^4$, $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl$(CH_2)_tNR^4R^5$, $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl$(CH_2)_pOR^4$, $-O(CH_2)_qNR^4R^5$, $-O(CH_2)_qOR^4$, $-COOR^4$, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_pNR^4R^5$ and $-CONR^4R^5$; where p is 1 to 5, q is 2 to 5, and t is 0-4, or

(b) is selected from the groups consisting of



wherein

r is 0-4;

Y is $-OR^4$ or $-NR^4R^5$ when r is 1-4, or Y is H when r is 0-4;

B is N, when s is 1-4, or is CH when s is 0-4;

175

each occurrence of R^2 ,and of R^8, is independently selected from the groups consisting of:

(a) $-OR^4$, $-NR^4R^5$, $-(C_6-C_{10})$aryl, halo, CN, CF_3, NO_2, $-OCF_3$, $-(C_1-C_6)$alkyl, $-(CH_2)_tC(O)H$, $-(CH_2)_tC(=N\text{-}OR^4)(R^4)$, $-(C_2-C_6)$alkenyl, $-(C_2-C_6)$alkynyl, $-(C_2-C_6)$alkenylOR^4, $-(C_2-C_6)$alkynylOR^4, $-(C_2-C_6)$alkenylNR^4R^5, $-(C_2-C_6)$alkynylNR^4R^5, $-(C_2-C_6)$alkenyl(C_5-C_{10})heteroaryl, $-(C_2-C_6)$alkynyl(C_5-C_{10})heteroaryl, $-(C_2-C_6)$alkenyl(C_6-C_{10})aryl, $-(C_2-C_6)$alkynyl(C_6-C_{10})aryl, $-(C_2-C_6)$alkenyl(C_3-C_{10})heterocycloalkyl, $-(C_2-C_6)$alkynyl(C_3-C_{10})heterocycloalkyl, $-(C_2-C_6)$alkenyl(C_3-C_{10})cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$alkynyl(C_3-C_{10})cycloalkyl, $-O(CH_2)_qNR^4R^5$, $-O(CH_2)_qOR^4$, $-O(CH_2)_qC(O)R^4$, $-NR_4(CH_2)_qC(O)R^4$, $-O(CH_2)_qC(O)NR^4R^5$, $-NR^4(CH_2)_qC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_tNR^4R^5$, $-(CH_2)_tOR^4$, $-(CH_2)_tC(O)R^4$, $-(CH_2)_tC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_tS(O)_vR^4$, $-(CH_2)_tS(O)_wNR^4R^5$, $-O(CH_2)_qS(O)_vR^4$, $-NR^4(CH_2)_qS(O)_vR^4$, $-S(O)_v(CH_2)_qS(O)_vR^4$, $-S(O)_v(CH_2)_qS(O)_wNR^4R^5$, $-(C_5-C_{10})$heteroaryl, $-SR^4$, $-SOR^4$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4C(O)NR^4R^5$, $-NR^4S(O)_2N(R^4)(R^5)$, $-NR^4S(O)_2R^4$, $-O(CH_2)_q(C_5-C_{10})$heteroaryl, $-NR^4(CH_2)_q(C_5-C_{10})$heteroaryl, $-S(O)_v(CH_2)_t(C_5-C_{10})$heteroaryl, and $-(CH_2)_t(C_5-C_{10})$heteroaryl, where q is 2-5; v is 0-2, w is 1-2, and t is 0-4; or is selected from

(b) $-(C_3-C_{10})$heterocycloalkyl, $-O(CH_2)_t(C_3-C_{10})$heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t(C_3-C_{10})$heterocycloalkyl, $-S(O)_v(CH_2)_t(C_3-C_{10})$heterocycloalkyl, $-NR^4(CH_2)_t(C_3-C_{10})$heterocycloalkyl, $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, $-(C_3-C_{10})$cycloalkyl, $-O(CH_2)_t(C_3-C_{10})$cycloalkyl, $-(CH_2)_t(C_3-C_{10})$cycloalkyl, $-S(O)_v(CH_2)_t(C_3-C_{10})$cycloalkyl, and $-NR^4(CH_2)_t(C_3-C_{10})$cycloalkyl, where t is 1-4, v is 0-2, and w is 1-2;

each occurence of R^3 is independently selected from the groups consisting of, $-(C_1-C_6)$alkyl, $-(CH_2)_tC(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tC(O)R^6$, $-(CH_2)_tS(O)_vR^6$, $-(CH_2)_tS(O)_wNR^6R^7$, $-(CH_2)_t(C_5-C_{10})$heteroaryl, $-(CH_2)_t(C_5-C_{10})$aryl, $-(CH_2)_t(C_3-C_{10})$heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t(C_3-C_{10})$cycloalkyl, $-(CH_2)_qNR^6R^7$, and $-(CH_2)_qOR^6$, wherein q is 2-5, t is 0-4, v is 0-2, and w is 1-2;

each occurence of R^4 and R^5 is independently selected from the groups consisting of H, $-(C_1-C_6)$alkyl, $-(CH_2)_tC(O)NR^6R^7$, $-(CH_2)_tC(O)R^6$, $-(CH_2)_tS(O)_vR^6$, $-(CH_2)_tS(O)_wNR^6R^7$, $-(CH_2)_t(C_5-C_{10})$heteroaryl, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$aryl, $-(CH_2)_t(C_3-C_{10})$heterocycloalkyl, $-(CH_2)_t(C_3-C_{10})$cycloalkyl, $-(CH_2)_qNR^6R^7$, and $-(CH_2)_qOR^6$, wherein q is 2-5, t is 0-4, v is 0-2, and w is 1-2; and

6068214.1309

176

each occurrence of R^6 and R^7 is selected from the groups consisting of H, –(C_1-C_6)alkyl, –(CH_2)$_t$(C_6-C_{10})aryl, –(CH_2)$_t$(C_5-C_{10})heteroaryl, –(CH_2)$_t$(C_3-C_{10})heterocycloalkyl, and –(CH_2)$_t$(C_3-C_{10})cycloalkyl, wherein t is 0-4.

2. The compound of claim 1, wherein a (C_6-C_{10})aryl group that is, or is included in, an R group thereof is phenyl or naphthyl, and is further optionally substituted by one or more groups, each independently selected from hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, –(C_1-C_6)alkyl, –(C_1-C_6)alkynl, –(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylamino–, ((C_1-C_6)$_2$)dialkylamino–, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl–, (C_1-C_6)acyloxy–, and (C_1-C_6)acylamino.

3. The compound of claim 1, wherein a (C_5-C_{10})heteroaryl group that is, or is included in, an R^1,R^2, R^3 or R^4 group thereof is selected from the group consisting of furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzoxazinyl, and is further optionally substituted by one or more groups, each independently selected from hydroxy, amino, halo, trihalomethyl, –(C_1-C_6)alkyl, –(C_1-C_6)alkynl, –(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylamino–, ((C_1-C_6)$_2$)dialkylamino–, carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl–, (C_1-C_6)acyloxy–, and (C_1-C_6)acylamino– .

4. The compound of claim 1, wherein a (C_3-C_{10})heterocycloalkyl group that is, or is included in, an R group is selected from the group consisting of pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxyl, , isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromenyl, and chromanyl, wherein said rings are further optionally substituted by by one or more groups, each independently selected from hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C_2-C_6)alkyl–, (C_1-C_6)alkoxy–, (C_1-C_6)acyloxy–, (C_1-C_6)alkylamino–, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino–, (C_1-C_6)acylamino–, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl compounds, –(C_1-C_6)alkyl, –(C_2-C_6)alkenyl, –(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-

5015821.7 - 11/2009

177

C_6)acylamino–, cyano(C_1-C_6)alkyl–, trifluoromethyl(C_1-C_6)alkyl–, (C_1-C_3)alkyl(difluoromethylene)(C_1-C_3)alkyl–, halo(C_1-C_6)alkyl– or nitro(C_1-C_6)alkyl–;

5. The compound of claim 1, wherein a (C_3-C_{10})cycloalkylgroup that is, or is included in an R group thereof is selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, 1,3-cyclobutadienyl, 1,3-cyclopentadienyl, 1,3-cyclohexadienyl, 1,4-cyclohexadienyl, 1,3-cycloheptadienyl, 1,4-cycloheptadienyl, 1,3,5-cycloheptatrienyl, bicyclo[3.2.1]octane, bicyclo [2.2.1] heptane and the norborn-2-ene unsaturated form thereof, wherein said rings are optionally substituted by hydroxy, halo, amino, trifluoromethyl, hydroxy(C_2-C_6)alkyl–, (C_1-C_6)alkoxy–, (C_1-C_6)acyloxy–, (C_1-C_6)alkylamino–, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino–, (C_1-C_6)acylamino–, cyano, nitro, carboxy, thiol, sulfonyl compounds, –(C_1-C_6)alkyl, –(C_2-C_6)alkenyl, –(C_2-C_6)alkynyl, (C_1-C_6)acylamino–, cyano(C_1-C_6)alkyl–, trifluoromethyl(C_1-C_6)alkyl–, (C_1-C_3)alkyl(difluoromethylene)(C_1-C_3)alkyl–, halo(C_1-C_6)alkyl– or nitro(C_1-C_6)alkyl.

6. The compound of claim 1, selected from the group consisting of:
1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine;
1-[8-(4-Amino-piperidin-1-yl)-quinolin-2-yl]-1H-benzoimidazol-5-ol;
1-{2-[5-(Pyridin-2-ylmethoxy)-benzoimidazol-1-yl]-quinolin-8-yl}-piperidin-4-ylamine;
{1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-dimethyl-amine,
{4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-methyl-amine;
{4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-dimethyl-amine;
Cyclopropyl-{4-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-amine;
tert-Butyl-{4-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-amine;
4-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzylamine;
1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine;
{1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-dimethylamine;
1-[2-(5-Trifluoromethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine;
{4-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-methyl-amine;
Cyclopropyl-{4-[2-(5-ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-benzyl}-amine;
tert-Butyl-{1-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-amine;
{1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-dimethyl-amine;
1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-one;
1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-one;
1-[2-(5-Ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ol;
tert-Butyl-{1-[2-(5-ethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-amine;

60168217.1 090099

178

{1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-yl}-methyl-amine;
2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-8-(1-oxa-6-aza-spiro[2.5]oct-6-yl)-quinoline;
4-Dimethylaminomethyl-1-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ol,
1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-4-methylaminomethyl-piperidin-4-ol;
4-Aminomethyl-1-[2-(5-methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ol;
1-[2-(5-Methoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-pyrrolidin-3-ylamine;
1-(2-Benzoimidazol-1-yl-quinolin-8-yl)-piperidin-4-ylamine;
1-(2-Imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-quinolin-8-yl)-piperidin-4-ylamine;
1-[2-[5-(4-Methoxy-phenyl)-benzoimidazol-1-yl]-quinolin-8-yl}-piperidin-4-ylamine; and
1-[2-(5-Cyclopropylmethoxy-benzoimidazol-1-yl)-quinolin-8-yl]-piperidin-4-ylamine.

7. A pharmaceutical composition for inhibiting cell proliferation in a mammalian patient, comprising a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1, including a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

8. The pharmaceutical composition of claim 7 further comprising an additional agent which modulates the mammalian immune system, or which is an anti-tumor agent, or an anti-inflammatory agent.

9. A pharmaceutical composition according to claim 8 wherein said anti-tumor agent is selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, anti-hormones, and anti-androgens

10. A pharmaceutical composition according to claim 7 for the treatment of cancer.

11. A pharmaceutical composition according to claim 10 wherein said cancer is selected from the group consisting of lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute

60158217.1 090099

179

leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphonas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), hemangioma, glioma, Kaposi's sarcoma or neoplasms of the central nervous system (e.g., primary CNS lymphona, spinal axis tumors, brain stem gliomas, pituitary adenomas, and other brain cancers).

12. A pharmaceutical composition according to claim 7 for the treatment of a hyperproliferative disease other than cancer.

13. A pharmaceutical composition according to claim 12 wherein said disease is selected from the group consisting of of benign hyperplasia of the skin (psoriasis), and benign prostatic hypertrophy (BPH).

14. A pharmaceutical composition for the treatment of a disease in a mammal that involves vasculogenesis or angiogenesis that comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

15. The pharmaceutical composition of claim 14, wherein said disease or condition is selected from the group consisting of cancer, tumor angiogenesis, chronic inflammatory disease including rheumatoid arthritis, atherosclerosis, skin diseases such as psoriasis, excema, and scleroderma, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, and age-related macular degeneration.

16. A method for inhibiting a disease in a mammalian patient that involves undesired proliferation of cells, comprising the step of administering an effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 7.

17. The method of claim 16 wherein said disease is a cancer.

18. The method of claim 17 wherein said cancer is selected from the group consisting of lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head and neck, cutaneous or intraocular melanoma, epidermoid cancer, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, gynecologic tumors (e.g., uterine sarcomas, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina or carcinoma of the vulva), Hodgkin's disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the

60158217.1 13095

180

endocrine system (e.g., cancer of the thyroid, parathyroid or adrenal glands), sarcomas of soft tissues, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, solid tumors of childhood, lymphocytic lymphonas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter (e.g., renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis), hemangioma, glioma, Kaposi's sarcoma or neoplasms of the central nervous system (e.g., primary CNS lymphona, spinal axis tumors, brain stem gliomas, pituitary adenomas, and other tumors of the brain)

19. The method of claim 16 wherein said disease is a non-cancerous hyperproliferative disorder selected from the group consisting of benign hyperplasia of the skin (psoriasis), and benign prostatic hypertrophy (BPH).

20. A method of treating a disease, or a disease related condition, in a mammal that involves vasculogenesis or angiogenesis that comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

21. The method of claim 20, wherein said disease or condition is selected from the group consisting of cancer, tumor angiogenesis, chronic inflammatory disease including rheumatoid arthritis, atherosclerosis, skin diseases such as psoriasis, excema, and scleroderma, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, and age-related macular degeneration.

22. A method of treating kidney disease (including proliferative glomerulonephritis and diabetes-induced renal disease) and pancreatitis in a mammal that comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

23. A method for prevention of blastocyte implantation in a mammal that comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier

24. The method of claim 16 wherein said compound, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, is administered in combination with an anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, anti-hormones, and anti-androgens.

6905717 2/16/2001

181

25. A pharmaceutical composition for inhibiting the effects of binding of platelet-derived growth factor (PDGF) to a receptor specific therefor, comprising an effective amount of a compound according to claim 1.

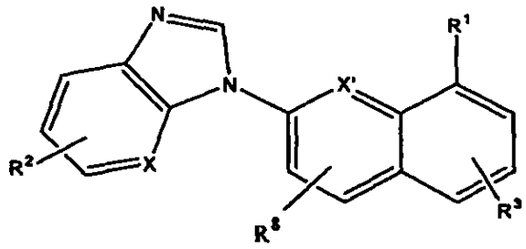
26. A method for inhibiting the effects of binding of platelet-derived growth factor (PDGF) to a receptor specific therefor in a mammalian patient, that comprises the step of administering an effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 25

60168217.1 11099

182

Abstract of the Disclosure

A novel pharmaceutical compound according to the formula



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrate thereof; wherein X and X' are each, independently, CH or N; and R^1, R^2, R^3 and R^5 are as herein defined. The compounds are useful in preventing or inhibiting cellular proliferation in a mammalian patient, and are particularly valuable in the treatment of cancer. Appropriate pharmaceutical formulations and methods are also described.

60168217.1 060969

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL ÚTILES COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados de benzoimidazol que son útiles en el tratamiento del desarrollo anormal de células, como el cáncer, en mamíferos. Esta invención se refiere también a un procedimiento para usar dichos compuestos en el tratamiento del desarrollo anormal de células en mamíferos, preferiblemente en el hombre, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Se sabe que una célula puede volverse cancerosa debido a la transformación de una porción de su DNA en un oncogén (esto es, un gen que, al activarse, origina la formación de células de tumores malignos). Muchos oncogenes codifican proteínas que son tirosina quinasas aberrantes capaces de causar transformación de células. Como alternativa, la sobreexpresión de una tirosina quinasa normal protooncogénica también puede originar trastornos proliferativos, originando a veces un fenotipo maligno.

Las tirosina quinasas de receptores son enzimas que atraviesan la membrana celular y tienen un dominio extracelular de unión con factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico, un dominio a transmembrana y una porción intracelular que actúa como una quinasa fosforilando restos específicos de tirosina en proteínas e influyendo, por

lo tanto, en la proliferación de células. Otras tirosina quinasas de receptores incluyen c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFr, FGFr y VEGFR. Se sabe que frecuentemente dichas quinasas se expresan aberrantemente en cánceres humanos comunes, como cáncer de mama, cáncer gastrointestinal (como cáncer de colon, recto o estómago), leucemia y cáncer de ovarios, bronquios o páncreas. También se sabe que el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que tiene actividad de tirosina quinasa, es mutado y sobreexpresado en muchos cánceres humanos, como tumores de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, estómago, mama, cabeza y cuello, esófago, ginecológicos y de tiroides.

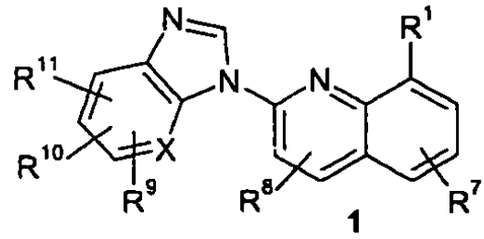
En consecuencia, se ha admitido que los inhibidores de tirosina quinasas de receptores son útiles como inhibidores selectivos del desarrollo de células cancerosas en mamíferos. Por ejemplo, la erbstatina, un inhibidor de la tirosina quinasas, atenúa selectivamente el crecimiento, en ratones desnudos sin timo, de un carcinoma humano de mama trasplantado que expresa tirosina quinasa receptoras del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pero no tiene efecto sobre el desarrollo de otros carcinomas que no expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Así, los compuestos de la presente invención, que son inhibidores selectivos de determinada tirosina quinasas receptoras, en particular PDGFr, son útiles en el tratamiento del desarrollo anormal

de células, en particular, cáncer, en mamíferos.

Otros compuestos diversos, como derivados de estireno, han demostrado también tener propiedades inhibidoras de tirosina quinasas. Más recientemente, cinco publicaciones de patentes europeas, a saber, EP 0 566 226 A1 (publicada el 20 de octubre de 1993), EP 0 602 851 A1 (publicada el 22 de junio de 1994), EP 0 635 507 A1 (publicada el 25 de enero de 1995), EP 0 635 498 A1 (publicada el 25 de enero de 1995) y EP 0 520 722 A1 (publicada el 30 de diciembre de 1992) se refieren a ciertos derivados bicíclicos, en particular a derivados de quinazolina, que tienen propiedades anticancerosas que resultan de sus propiedades inhibidoras de tirosina quinasas. También, la solicitud de patente mundial WO 92/20642 (publicada el 26 de noviembre de 1992) se refiere a ciertos compuestos bis-mono- y bicíclicos de arilo y heteroarilo como inhibidores de tirosina quinasas que son útiles para inhibir la proliferación de células anormales. Las solicitudes de patentes mundiales WO 96/16960 (publicada el 6 de junio de 1996), WO 96/09294 (publicada el 6 de marzo de 1996), WO 97/30034 (publicada el 21 de agosto de 1997), WO 98/02434 (publicada el 22 de enero de 1998), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero de 1998) y WO 98/02438 (publicada el 22 de enero de 1998) se refieren también a derivados heteroaromáticos bicíclicos sustituidos como inhibidores de tirosina quinasas que son útiles para el mismo fin.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula 1



1

y a sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de los mismos, fórmula en la que:

X es CH o N,

R^1 se selecciona de $-(CR^4R^5)_tC(O)OR^3$, $-(CR^4R^5)_tC(O)NR^3R^4$, $-(CR^4R^5)_tOR^3$, $-(CR^4R^5)_tC(O)$(cicloalquilo C_3-C_{10}), $-(CR^4R^5)_tC(O)$(arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_tC(O)$(heterociclo de 4 a 10 miembros) $-(CR^4R^5)_t$(cicloalquilo C_3-C_{10}), $-(CR^4R^5)_t$(arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_t$-(heterociclo de 4 a 10 miembros), en los que cada t es independientemente un número entero de 0 a 5, estando condensados opcionalmente los citados restos R^1 cicloalquilo, arilo y heterocíclico con un anillo bencénico, un grupo cicloalquilo C_5-C_8 o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros; los restos $-(CR^4R^5)_t-$ de los grupos R^1 antes mencionados incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono cuando t es un número entero entre 2 y 5; cada uno de los grupos R^1 antes mencionados está sustituido opcionalmente con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de -

NR^3R^4, $-OR^3$, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10}, en los que los citados grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están sustituidos con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$; y los grupos R^1 antes mencionados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos R^2,

cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}), $-S(O)_j$(alquilo C_1-C_6), en los que j es un número entero de 0 a 2, $-(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}), $-O(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}), $-NR^4(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}), $-O(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros), $-NR^4(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros) y $-(CR^4R^5)_m$(cicloalquilo C_3-C_{10}), en los que cada m es independientemente un número entero de 0 a 4; los citados grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen opcionalmente 1 ó 2 heterorrestos seleccionados de O, $-S(O)_j-$ (en el que j es un número entero de 0 a 2) y $-N(R^3)-$, con la condición de que dos átomos O, dos átomos S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí, y con la condición de que un átomo de O, un átomo de S y un átomo de N no estén unidos directamente

a un triple enlace ni a un doble enlace no aromático; los citados grupos R^2 cicloalquilo, arilo y heterocíclico están condensados opcionalmente con un grupo arilo C_6-C_{10}, un grupo cicloalquilo C_5-C_8 o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros; y los citados grupos R^2 alquilo, cicloalquilo, arilo y heterocíclico están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-OR^3$, alquilo C_1-C_{10}, $-(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros), en los que cada m es independientemente un número entero que varía de 0 a 4,

cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, $-(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros), en los que cada m es independientemente un número entero de 0 a 4; el citado grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 heterorrestos seleccionados de O, $-S(O)_j-$ (en el que j es un número entero que varía de 0 a 2) y $-N(R^4)-$, con la condición de que dos átomos O, dos átomos S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; los citados grupos R^3 cicloalquilo, arilo y heterocíclico están condensados opcionalmente con un grupo arilo C_6-C_{10}, un grupo cicloalquilo C_5-C_8 o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros; y los sustituyentes R^3 antes

mencionados, excepto H, están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, hidroxi, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6,

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

o, cuando R^4 y R^5 están unidos al mismo átomo de carbono o de nitrógeno, R^4 y R^5 junto con los citados átomos de carbono o, de nitrógeno se pueden unir formando un anillo de 4 a 10 miembros que puede ser carbocíclico o heterocíclico,

cada R^6 se selecciona de los sustituyentes dados en la definición de R^3, con la excepción de que R^6 no es hidrógeno,

cada uno de R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo de sustituyentes dados en la definición de R^2.

En una realización específica de la presente invención, R^1 es arilo C_6-C_{10} o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en la que cada uno de los grupos R^1 antes mencionados está sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de $-NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_3, en la que los citados grupos alquilo están sustituidos con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$, y los grupos R^1 antes mencionados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos R^2,

y cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, oxo (=O), $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros) y $-(CR^4R^5)_m$(cicloalquilo C_3-C_{10}); y los citados grupos alquilo contienen 1 ó 2 heterorrestos seleccionados de O, $-S(O)_j-$ (en el que j es un número entero de 0 a 2) y $-N(R^3)-$, con la condición de que dos átomos O, dos átomos S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; y los citados grupos R^3 alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_{10}, en los que cada m es independientemente un número entero que varía de 0 a 4.

En otra realización específica de la presente invención, R^1 es piperidinilo, piperazinilo o fenilo, en la que los citados grupos R^1 están sustituidos con $-NR^3R^4$, oxo (=O), $-OR^3$ y alquilo C_1-C_3, en la que los citados grupos alquilo están sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$; y los grupos R^1 antes mencionados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos R^2. En una realización más específica, los citados grupos R^1 están sustituidos con $-NR^3R^4$, oxo (=O), $-OR^3$ o alquilo C_1-C_3, en la que el citado grupo alquilo está sustituido con $-NR^3R^4$.

En otra realización específica de la presente invención, R^1 es fenilo sustituido con pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo que está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_{10}; y R^{11} es $-OR^3$. Más específicamente, R^1 es 4-pirrolidin-1-ilmetilfenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_{10}; y R^{11} es $-OR^3$. Más específicamente, R^{11} está unido en la posición 5 del resto benzoimidazol del compuesto de fórmula 1 y es $-OR^3$. Más específicamente, R^{11} está unido en la posición 5 del resto benzoimidazol del compuesto de fórmula 1 y es 2-metoxietoxi.

En otra realización específica de la presente invención, R^1 es pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, estando sustituido opcionalmente el citado R^1 con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_{10}. Más específicamente, R^1 es pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo sustituidos con $-NR^3R^4$ y sustituidos opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, ciano,

trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_{10}; y R^{11} es $-OR^3$. Más específicamente, R^{11} está unido en la posición 5 del resto benzoimidazol del compuesto de fórmula 1 y es $-OR^3$, y R^9 y R^{10} son H. Más específicamente, R^{11} está unido en la posición 5 del resto benzoimidazol del compuesto de fórmula 1 y es 2-metoxietoxi, y R^9 y R^{10} son H.

Los compuestos preferidos incluyen los seleccionados del grupo formado por:

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperindin-4-ilamina,

1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol,

1-{2-[5-(piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}metilamina,

{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}dimetilamina,

ciclopropil{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}amina,

terc-butil{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-

il)bencil}amina,

4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencilamina,

1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

{1-2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

1-[2-(5-trifluorometoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}metilamina,

ciclopropil{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}amina,

terc-butil{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}amina,

{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}dimetilamina,

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona,

1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona,

1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol,

terc-butil{1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}amina,

{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}metilamina,

2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)-8-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)quinolina,

4-dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol,

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]-4-metilaminometilpiperidin-4-ol,

4-aminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol,

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]pirrolidin-3-ilamina,

1-(2-benzoimidazol-1-ilquinolin-8-il)piperidin-4-ilamina,

1-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilquinolin-8-il)piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(4-metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-aminopropoxi)bencimidiazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(2-dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quino-

lin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(piridin-4-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(piridin-3-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

éster etílico del ácido 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidina-4-carboxílico,

ácido 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidina-4-carboxílico,

4-dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

N-{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}acetamida,

N-{1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}acetamida,

1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}urea,

4-aminometil-1-{2-[5-(piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

ciclopropil-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)amina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)dimetilamina,

1-[2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metilamina,

(1-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)dimetilamina,

{1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}metilamina,

{1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

2-amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)acetamida,

(S)-2-amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)propionamida,

(R)-2-amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)propionamida,

2-amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)isobutiramida,

1-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-

il}piperidin-4-il)piridin-3-ilmetilamina,

4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol,

[2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenoxi)etil]dimetilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina,

[2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etil]dimetilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-il)quinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-piridin-3-ilmetilpiperazin-1-il)quinolina,

2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,

(S)-2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ona,

(S)-2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ona,

2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etanona,

1-aminociclopropil-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)metanona,

2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etilamina,

(R)-2-amino-3-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ol,

3-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-ilamina,

(S)-1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}pirrolidin-3-ilamina,

(R)-1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}pirrolidin-3-ilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piridin-3-ilquinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(6-metoxipiridin-3-il)quinolina,

éster metílico del ácido 4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}benzoico,

1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-4-metilpiperidin-4-ilamina,

1-[2-(6,7-dihidro-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftalen-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

2-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-ilquinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-iloxi)etanol,

4-ciclopropilaminometil-1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

dimetilamida del ácido 1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-sulfónico,

1-[2-(6-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperi-

din-4-ilamina,

1-[2-(5,6-dimetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

2-dimetilamino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etanona,

1-[2-(5-benciloxibenzoimidazol-1-il])quinolin-8-il]-4-metilpiperidin-4-ol,

(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)dimetilamina,

(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)metilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)quinolina,

2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilamino)etanol,

4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-cis-pirrolidina-3,4-diol,

(R,R)-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-trans-pirrolidina-3,4-diol,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol,

(R)-(1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol,

(S)-(1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)azetidin-3-ol,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]quinolina,

éster terc-butílico del ácido 4-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperazina-1-carboxílico,

éster terc-butílico del ácido [1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperidin-4-il]carbámico,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperidin-4-ilamina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metanol,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)metilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-[4-(4-metilpi-

perazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]quinolina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)dimetilamina,

1-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)pirrolidin-3-ol,

C-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-il)metilamina,

1-{2-[5-(2-dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-4-metilpiperidin-4-ol,

1-{2-[5-(2-dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

(S,S)-(1-4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-trans-pirrolidina-3,4-diol,

4-{2-[5-(3-aminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol,

4-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol,

1-[2-(5-fenilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-piridin-4-ilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-piridin-3-ilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(4-aminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

éster metílico del ácido 4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}benzoico,

4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}fenol,

éster metílico del ácido 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolina-8-carboxílico,

éster metílico del ácido 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolina-8-carboxílico,

(2-dimetilaminoetil)amida del ácido 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolina-8-carboxílico,

éster metílico del ácido 2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolina-8-carboxílico,

[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]pirrolidin-1-ilmetanona,

[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]morfolin-4-ilmetanona,

[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-1-ilmetanona,

(3-aminopirrolidin-1-il)-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]metanona,

8-aliloxi-2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolina,

{2-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-iloxi]etil}metilamina,

{2-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-iloxi]etil}dimetilamina,

2-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-iloxi]etilamina,

triclorhidrato de 1-({2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il})piperidin-4-ilamina,

triclorhidrato de 1-({2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il})piperidin-4-ilamina,

5-{2-[5-(2-metoxieoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina,

1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxilato de etilo,

ácido 1-{8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxílico,

N-(4-morfolino)etil-1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxamida,

4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}benzaldehído,

1-{2-[5-(4-metilaminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(4-dimetilaminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-(2-{5-[2-(2-metilimidazol-1-il)etoxi]benzoimidazol-1-

il}quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina y

1-{2-[5-(2-[1,2,4]triazol-1-iletoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

y las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de los compuestos antes mencionados.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos preferidos incluyen los seleccionados del grupo formado por:

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol,

1-{2-[5-(piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}metilamina,

{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}dimetilamina,

1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

{1-2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}metilamina,

{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}dimetilamina,

{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}metilamina,

4-dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol,

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]-4-metilaminometilpiperidin-4-ol,

4-aminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol,

1-{2-[5-(4-metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-aminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(2-dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(piridin-4-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(piridin-3-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-

8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

4-dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

4-aminometil-1-{2-[5-(piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)dimetilamina,

1-[2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metilamina,

(1-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)dimetilamina,

{1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}metilamina,

{1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)piridin-3-ilmetilamina,

4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol,

[2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenoxi)etil]dimetilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina,

[2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etil]dimetilamina,

2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,

(S)-2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ona,

(S)-2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ona,

2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etanona,

2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etilamina,

3-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-ilamina,

1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-4-metilpiperidin-4-ilamina,

2-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-iloxi)etanol,

1-[2-(5,6-dimetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-[2-(6,7-dihidro-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftalen-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-

il}bencil)dimetilamina,

(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)metilamina,

2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilamino)etanol,

4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-cis-pirrolidina-3,4-diol,

(R,R)-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-trans-pirrolidina-3,4-diol,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilpirrolidin-3-ol,

(R)-(1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol,

(S)-(1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)azetidin-3-ol,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]quinolina,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperidin-4-ilamina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metanol,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)metilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]quinolina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)dimetilamina,

C-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-il)metilamina,

(S,S)-(1-4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-trans-pirrolidina-3,4-diol,

4-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol,

1-[2-(5-fenilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-piridin-4-ilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-piridin-3-ilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-

il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(4-aminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

éster metílico del ácido 4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}benzoico,

4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}fenol,

triclorhidrato de 1-({2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il})piperidin-4-ilamina,

1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin]2-ilbenzoimidazol-5-carboxilato de etilo,

N-(4-morfolino)etil-1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxamida,

1-{2-[5-(4-metilaminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(4-dimetilaminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-(2-{5-[2-(2-metilimidazol-1-il)etoxi]benzoimidazol-1-il}quinolin-8-il)piperidin-4-ilamina y

1-{2-[5-(2-[1,2,4]triazol-1-iletoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

y las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de los compuestos antes mencionados.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o hidrato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la citada composición farmacéutica es para el tratamiento de un cáncer, como cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, de páncreas, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovarios, de próstata, colorrectal, de esófago, de testículos, ginecológico o de tiroides. En otra realización, la citada composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis o de la próstata [por ejemplo, hipertrofia benigna de la próstata (BPH)].

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento de la pancreatitis o de enfermedades del riñón (incluidas la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal causada por diabetes) en un mamífero, composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o hidrato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero, composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o hidrato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o hidrato del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la citada composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo formado por angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica (como artritis reumatoide), aterosclerosis, enfermedades de la piel (como psoriasis, eczema y esclerodermia), diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de carácter prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermis.

La invención se refiere también a un procedimiento para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero,

procedimiento que comprende administrar al citado mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o hidrato del mismo. En una realización, el citado procedimiento se refiere al tratamiento de un cáncer, como cáncer de cerebro, de células escamosas, de vejiga, gástrico, de testículos, de cabeza, de cuello, de esófago, de próstata, colorrectal, de pulmón, renal, de riñón, de ovarios, de testículos, ginecológico o de tiroides. En otra realización, el citado procedimiento se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis o de la próstata [por ejemplo, hipertrofia benigna de la próstata (BPH)].

La invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, procedimiento que comprende administrar al citado mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o hidrato del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo formado por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica,

antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

La invención se refiere también a un procedimiento para tratar la pancreatitis o enfermedades del riñón en un mamífero, procedimiento que comprende administrar al citado mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o hidrato del mismo.

La invención se refiere también a un procedimiento para prevenir la implantación de blastocitos en un mamífero, procedimiento que comprende administrar al citado mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o hidrato del mismo.

La invención se refiere también a un procedimiento para tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, procedimiento que comprende administrar al citado mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o hidrato del mismo. En una realización, el citado procedimiento es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo formado por angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica (como artritis reumatoide), aterosclerosis, enfermedades de la piel (como psoriasis, eczema y esclerodermia), diabetes, retinopatía

diabética, retinopatía de carácter prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermis.

Los pacientes que pueden ser tratados con compuestos de fórmula 1 o con sales farmacéuticamente aceptables, profármacos e hidratos de los citados compuestos, de acuerdo con los procedimientos de esta invención, incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se ha diagnosticado psoriasis, restenosis, aterosclerosis, hipertrofia benigna de la próstata, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, CMML, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de testículos, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas del útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer del tiroides, paratiroides o gándulas adrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia aguda o crónica, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter (por

ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal) o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores de la médula espinal, gliomas de células madre del cerebro o adenomas de la hipófisis).

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para inhibir el desarrollo anormal de células en un mamífero, composición que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o profármaco del mismo, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en la que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterapéutico, juntas, son eficaces para inhibir el desarrollo de células anormales. En la técnica se conocen actualmente muchos agentes quimioterapéuticos. En una realización, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo formado por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas (por ejemplo, antiandrógenos).

Esta invención se refiere además a un procedimiento para inhibir el desarrollo anormal de células en un mamífero o para tratar un trastorno hiperproliferativo, procedimiento

que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o profármaco del mismo, en combinación con radioterapia, en el que la cantidad del compuesto, sal, solvato o profármaco se combina con la radioterapia en una cantidad eficaz para inhibir el desarrollo anormal de células o para tratar el trastorno hiperproliferativo en un mamífero. Las técnicas de administración de radioterapia son bien conocidas y estas técnicas se pueden usar combinadas con la terapia descrita en la presente Memoria. La administración del compuesto de la invención en esta terapia combinada puede ser determinada como se describe en la presente Memoria.

Se cree que los compuestos de fórmula 1 pueden hacer a las células anormales más sensibles a la radioterapia con el fin de destruir y/o inhibir el desarrollo de dichas células. En consecuencia, esta invención se refiere además a un procedimiento para sensibilizar células anormales de un mamífero a la radioterapia, procedimiento que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o solvato del mismo, cantidad que es eficaz para sensibilizar células anormales a la radioterapia. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este procedimiento puede ser determinada de acuerdo con los medios para averiguar cantidades eficaces de los compuestos descritos en la presente

Memoria.

La invención se refiere también a un procedimiento y a una composición farmacéutica para inhibir el desarrollo anormal de células en un mamífero, composición que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo o de un profármaco del mismo o de un derivado marcado isotópicamente del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes contra la angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

Se pueden usar agentes contra la angiogénesis, como inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz 2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz 9 (MMP-9) e inhibidores de la ciclooxigenasa II (COX-II), conjuntamente con un compuesto de fórmula 1 y con composiciones farmacéuticas descritas en la presente Memoria. Ejemplos de inhibidores útiles de la COX-II incluyen CELEBREX® (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores útiles de metaloproteinasas de la matriz se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), solicitud de patente europea n° 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud de patente europea n° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918

(publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), solicitud de patente internacional n° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea n° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña n° 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional de patente de los Estados Unidos n° 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente de los Estados Unidos 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), patente de los Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999) y publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todos los cuales se incorporan en su totalidad como referencia en la presente Memoria. Los inhibidores preferidos de la MMP-2 y la MMP-9 son los que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de la MMP-1. Más preferidos son los que inhiben selectivamente la MMP-2 y/o la MMP-9 con respecto a otras metaloproteinasas de la matriz (esto es, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5,

MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP, útiles en la presente invención, son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 y los compuestos citados en la siguiente lista:

ácido 3-{[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoilciclopentil)amino}propiónico,

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonilamino]-8-oxabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico,

hidroxiamida del ácido (2R,3R)-1-[4-(2-cloro-4-fluorobenciloxi)bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metilpiperidina-2-carboxílico,

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonilamino]tetrahidropirano-4-carboxílico,

ácido 3-{[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoilciclobutil)amino}propiónico,

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonilamino]tetrahidropirano-4-carboxílico,

hidroxiamida del ácido (R)-3-[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonilamino]tetrahidropirano-3-carboxílico,

hidroxiamida del ácido (2R,3R)-1-[4-(4-fluoro-2-metilbenciloxi)bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metilpiperidina-2-carboxílico,

ácido 3-{[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metiletil)amino}propiónico,

ácido 3-{[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxi-

carbamoiltetrahidropiran-4-il)amino}propiónico,

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonilamino]-8-oxabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico,

hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonilamino]-8-oxabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico e

hidroxiamida del ácido (R)-3-[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonilamino]tetrahidrofurano-3-carboxílico,

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los citados compuestos.

También se pueden usar en la presente invención otros agentes contra la angiogénesis, incluidos otros inhibidores de la COX-II y otros inhibidores de MMP.

También se puede usar un compuesto de fórmula 1 con inhibidores de la transducción de señales, como agentes que pueden inhibir las respuestas de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como anticuerpos de EGFR, anticuerpos de EGF y moléculas que son inhibidores del EGFR; inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como receptores de VEGF y moléculas que pueden inhibir el VEGF; e inhibidores de receptores erbB2, como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen a receptores erbB2, por ejemplo, HERCEPTIN® (Genentech Inc., South San Francisco, California, Estados Unidos).

Se describen inhibidores del EGFR, por ejemplo, en los

documentos WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), WO 98/14451 (publicado el 9 de abril de 1998), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998) y patente de los Estados Unidos 5.747.498 (expedida el 5 de mayo de 1998), y tales sustancias se pueden usar en la presente invención como se describe en la presente Memoria. Los agentes inhibidores del EGFR incluyen, pero no están limitados a, los anticuerpos monoclonales C225, anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated, Nueva York, Estados Unidos) y ABX-EGF (anticuerpo Abgenix), y los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc., Annandale, New Jersey, Estados Unidos), OLX-103 (Merck & Co., Whitehouse Station, New Jersey, Estados Unidos), VRCTC-310 (Ventech Research) y toxina de fusión a EGF (Seragen Inc., Hopkinton, Massachusettes). En la presente invención se pueden usar estos y otros agentes inhibidores del EGFR.

También se pueden combinar con los compuestos de la presente invención inhibidores del VEGF, por ejemplo, SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc., South San Francisco, California, Estados Unidos). Se describen inhibidores del VEGF, por ejemplo, en los documentos WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), solicitud de patente internacional PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), patente de los Estados Unidos

5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), patente de los Estados Unidos 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), patente de los Estados Unidos 5.886.020 (expedida el 23 de marzo de 1999), patente de los Estados Unidos 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999) y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todos los cuales se incorporan en la presente Memoria en su totalidad como referencia. Otros ejemplos de inhibidores específicos del VEGF, útiles en la presente invención, son IM862 (Cytran Inc., Kirkland, Wasgington, Estados Unidos), anticuerpo Imclone IMC-1C11, anticuerpo monoclonal anti-VEGF (Genentech Inc., South San Francisco, California) y Angiozyme, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California). Estos y otros inhibidores del VEGF se pueden usar en la presente invención como se describe en la presente Memoria.

También se pueden combinar con el compuesto de la presente invención inhibidores de receptores erbB2, como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) y los anticuerpos monoclonales

AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc., The Woodlands, Texas, Estados Unidos) y 2B-1 (Chiron), por ejemplo, los indicados en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), patente de los Estados Unidos 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 1996) y patente de los Estados Unidos 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999), todos los cuales se incorporan en la presente Memoria en su totalidad como referencia. También se describen inhibidores de receptores erbB2, útiles en la presente invención, en la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos n° 60/117.341, presentada el 27 de enero de 1999, y en la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos n° 60/117.346, presentada el 27 de enero de 1999, las cuales se incorporan en la presente Memoria en su totalidad como referencia. Los compuestos inhibidores de receptores erbB2 y las sustancias descritas en las solicitudes de patentes PCT, patentes de los Estados Unidos y solicitudes provisionales de patentes de los Estados Unidos, antes mencionadas, así como otros compuestos y sustancias que inhibien a receptores erbB2 se pueden usar con el compuesto de la presente invención de acuerdo con la presente invención.

El compuesto de la invención también se puede usar con otros agentes útiles para tratar el desarrollo anormal de células o cáncer, incluidos, aunque no limitados a ellos, agentes capaces de intensificar respuestas inmunitarias antitumorales, como anticuerpos de antígeno de linfocitos citotóxicos 4 (CTLA4) y otros agentes capaces de bloquear el CTLA4; y agentes antiproliferativos, como inhibidores de la farnesil proteína transferasa, e inhibidores $\alpha v\beta 3$, como el anticuerpo de $\alpha v\beta 3$ Vitaxin, inhibidores de $\alpha v\beta 5$ y similares. Anticuerpos específicos de CTLA4 que se pueden usar en la presente invención incluyen los descritos en la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos 60/113.647 (presentada el 23 de diciembre de 1998) que se incorpora en su totalidad como referencia; sin embargo, en la presente invención se pueden usar otros anticuerpos de CTLA4.

Además, cada uno de los compuestos de fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos también se puede usar independientemente en una terapia paliativa adyuvante/neoadyuvante para aliviar los síntomas asociados con las enfermedades citadas en la presente Memoria así como los síntomas asociados con el desarrollo anormal de células. Dicha terapia puede ser una monoterapia o puede ser una combinación con quimioterapia y/o inmunoterapia.

La invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1.

Los términos "desarrollo anormal de células" y "trastorno hiperproliferativo" se usan de modo intercambiable en esta solicitud.

"Desarrollo anormal de células", tal como se usa en la presente Memoria, se refiere, salvo que se indique lo contrario, al desarrollo de células que es independiente de mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye el desarrollo anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan por expresión de una tirosina quinasa mutada o por sobreexpresión de una tirosina quinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que ocurre la activación de una tirosina quinasa aberrante; (3) cualesquiera tumores que proliferan por tirosinas quinasas de receptores; (4) cualesquiera tumores que proliferan por activación de serina/treonina quinasa aberrante; y (5) cualesquiera tumores que proliferan por la activación de serina/treonina quinasas aberrantes; y (6) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que ocurre la activación de serina/treonina quinasas aberrantes.

El término "tratar", tal como se usa en la presente Memoria, indica, salvo que se indique lo contrario, medios que invierten, alivian, inhiben el progreso o previenen el trastorno o dolencia a la que se aplica dicho término o uno o más síntomas de dicho trastorno o dolencia. El término

"tratamiento", tal como se usa en la presente Memoria, se refiere, salvo que se indique lo contrario, al acto de tratar, teniendo "tratar" el significado definido inmediatamente antes.

El término "Me" significa metilo, "Et" significa etilo y "Ac" significa acetilo.

El término "halo", tal como se usa en la presente Memoria, significa, salvo que se indique lo contrario, fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son fluoro, cloro y bromo.

El término "alquilo", tal como se usa en la presente Memoria, incluye, salvo que se indique lo contrario, radicuales monovalentes de hidrocarburos saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos (incluidos restos bicíclicos y espirocíclicos con los anillos condensados o unidos en puente) o una combinación de los restos antes mencionados. Para que un grupo alquilo tenga restos cíclicos, el grupo debe tener por lo menos tres átomos de carbono.

El término "cicloalquilo", tal como se usa en la presente Memoria, incluye, salvo que se indique lo contrario, restos alquilo cíclicos en los que alquilo es como se ha definido anteriormente. El uso del término "cicloalquilo" no debe limitar el término "alquilo" a restos no cíclicos.

El término "alquenilo", tal como se usa en la presente Memoria, incluye, salvo que se indique lo contrario, restos

alquilo que tienen por lo menos un doble enlace carbono-carbono, en los que alquilo es como se ha definido anteriormente, e incluye isómeros E y Z del citado resto alquenilo.

El término "alquinilo", tal como se usa en la presente Memoria, incluye, salvo que se indique lo contrario, restos alquilo que tienen por lo menos un triple enlace carbono-carbono, en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi", tal como se usa en la presente Memoria, incluye, salvo que se indique lo contrario, grupos O-alquilo, en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "arilo", tal como se usa en la presente Memoria, incluye, salvo que se indique lo contrario, un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, como fenilo o naftilo.

El término "grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros", tal como se usa en la presente Memoria, incluye, salvo que se indique lo contrario, grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, S y N, en los que cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo y con la condición de que el anillo del citado grupo no contenga dos átomos de O o de S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo 4 átomos en su

sistema de anillo pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener por lo menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzocondensados. Un ejemplo de grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidinilo (derivado de la azetidina). Un ejemplo de grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo y un ejemplo de grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, azabiciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo,

indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Dentro del alcance de esta definición se incluyen también restos espiro, incluido 1-oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-ilo. Los grupos antes mencionados, derivados de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos por un átomo de C o unidos por un átomo de N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado del pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por el átomo de N) o pirrol-3-ilo (unido por un átomo de C). También, un grupo derivado del imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido por un átomo de N) o imidazol-3-ilo (unido por un átomo de C). Un ejemplo de grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) es 1,1-dioxotiomorfolinilo.

La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", tal como se usa en la presente Memoria, incluye, salvo que se indique lo contrario, sales de grupos ácidos o básicos que puedan estar presentes en los compuestos de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 que son de carácter básico pueden formar una gran diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente

aceptables, de dichos compuestos básicos de fórmula 1 son las que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, esto es, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, como las sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glucolilarsenilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato. Puesto que un solo compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono-, di- o tri-sales en un solo compuesto.

Los compuestos de la presente invención que son de carácter ácido pueden formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, particularmente, las sales de calcio, magnesio, sodio y potasio de los compuestos de la presente

invención.

En los compuestos de fórmula 1, cuando se usan términos como $(CR^4R^5)_m$ o $(CR^4R^5)_t$, R^4 y R^5 pueden variar con cada repetición de m o t superior a 1. Por ejemplo, cuando m o t es 2, los términos $(CR^4R^5)_m$ o $(CR^4R^5)_t$ pueden ser $-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ o cualquier número de restos similares que caigan dentro del alcance de las definiciones de R^4 y R^5.

Ciertos compuestos de fórmula 1 pueden tener centros asimétricos y existir, por lo tanto, en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula 1 y sus mezclas se consideran dentro del alcance de la invención. Con respecto a los compuestos de fórmula 1, la invención incluye el uso de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas o mezclas de las mismas. Los compuestos de fórmula 1 también pueden existir como tautómeros. La invención se refiere al uso de todos los tautómeros y mezclas de los mismos.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de fórmula 1 citados, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico encontrado usualmente en la naturaleza.

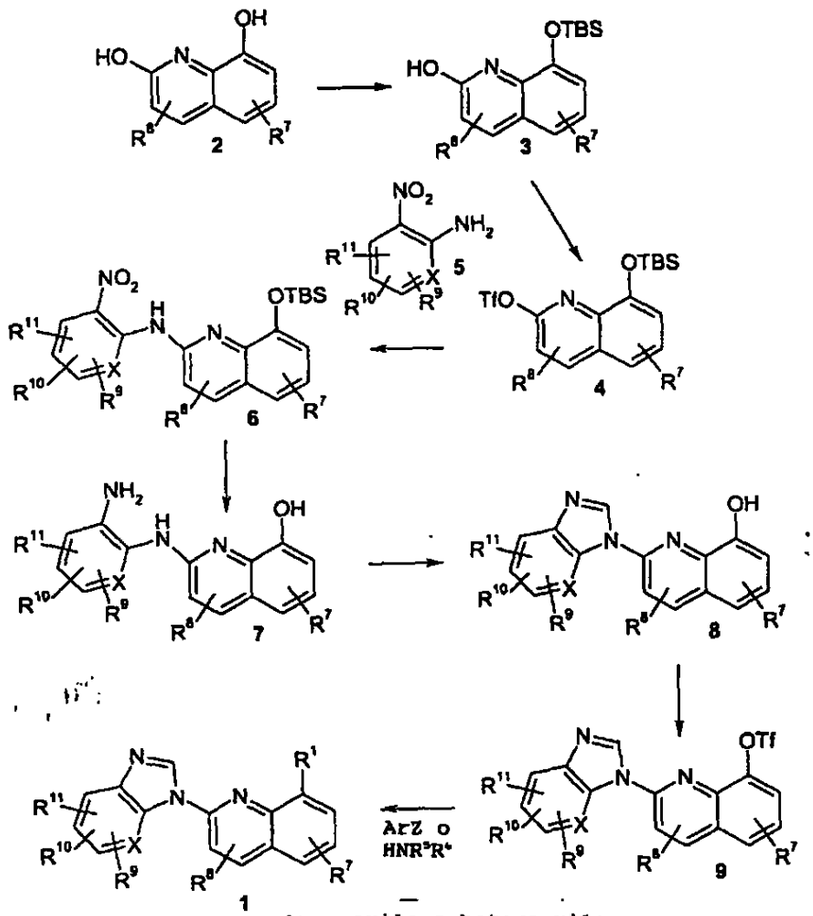
Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Dentro del alcance de esta invención están los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos o de los citados profármacos que contienen los isótopos antes mencionados u otros isótopos de otros átomos. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, esto es, ^{3}H, y carbono 14, esto es, ^{14}C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. También, la sustitución por isótopos más pesados, como deuterio, esto es, ^{2}H, puede dar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede ser preferida en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula 1 de la invención y sus profármacos se pueden preparar generalmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones indicados más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado

isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente, disponible fácilmente.

Esta invención también comprende composiciones farmacéuticas que los contienen y procedimientos para tratar trastornos proliferativos, o el desarrollo anormal de células, administrando profármacos de compuestos de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 que tienen grupos libres amino, amido, hidroxi o ácido carboxílico se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido o una cadena peptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácidos está unido mediante un enlace amido o éster a un grupo libre amino, hidroxi o ácido carboxílico de los compuestos de fórmula 1. Los restos aminoácidos incluyen, pero no están limitados a, los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, β-alanina, ácido γ-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, omitina y metionina sulfona. También están comprendidos tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilos libres se pueden derivatizar a amidas o ésteres de alquilo. Los grupos hidroxi libres se pueden derivatizar usando grupos que incluyen, pero no están limitados a, hemisuccinatos, ésteres fosfatos, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se

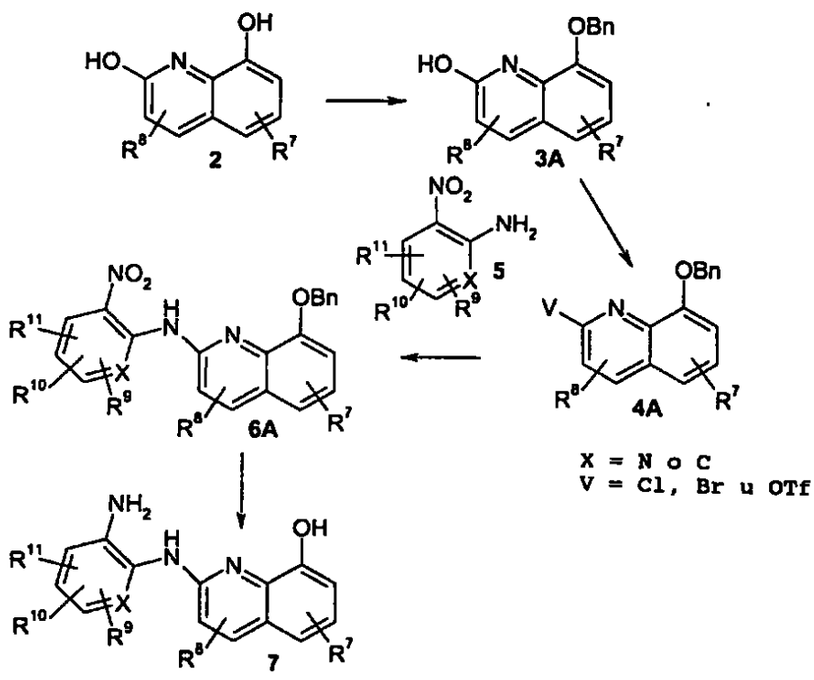
indica en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19, 115 (1996). También se incluyen profármacos carbamatos de grupos hidroxi y amino, como profármacos carbonatos, ésteres sulfonatos y ésteres sulfatos de grupos hidroxi. También está incluida la derivatización de grupos hidroxi a (aciloxi)metil y (aciloxi-)etil éteres en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, sustituido opcionalmente con grupos que incluyen, pero no están limitados a ellas, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de un aminoácido descrito anteriormente. Profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.*, 39, 10 (1996). Las aminas libres también se pueden derivatizar a amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen, pero no están limitados a ellas, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

ESQUEMA 1



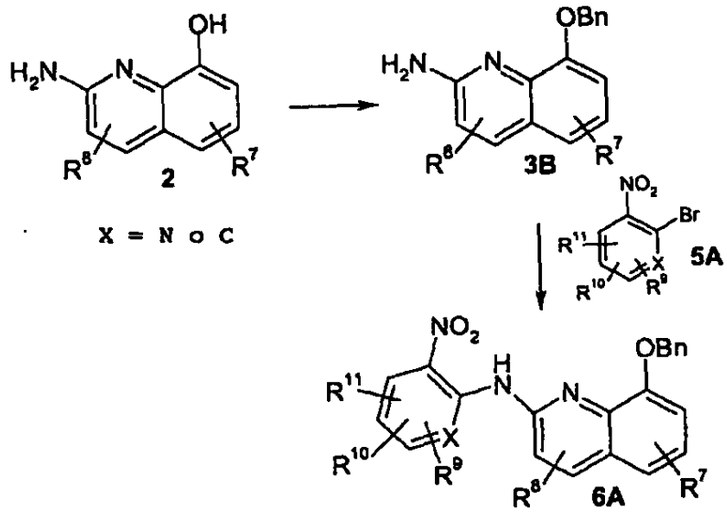
Ar = arilo o heteroarilo
X = N o C

ESQUEMA 1A

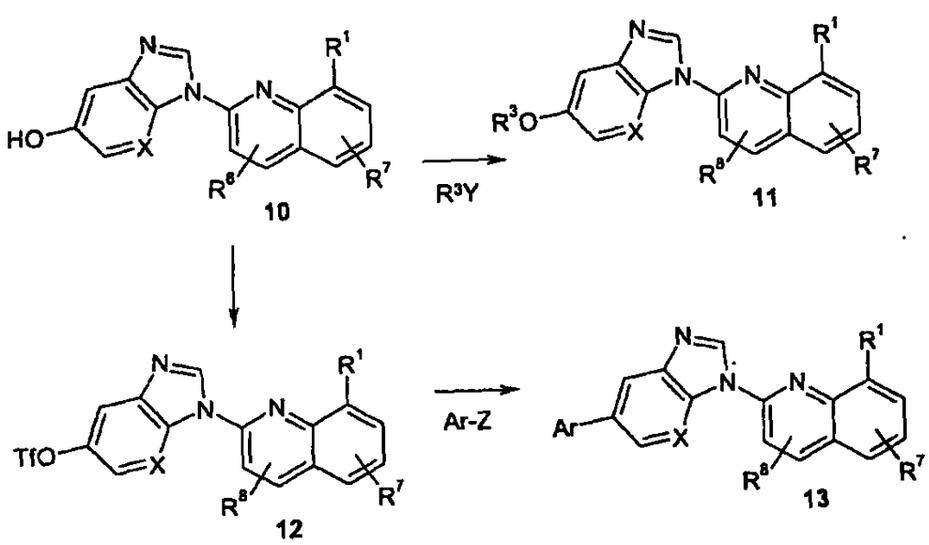


X = N o C
V = Cl, Br u OTf

ESQUEMA 1B

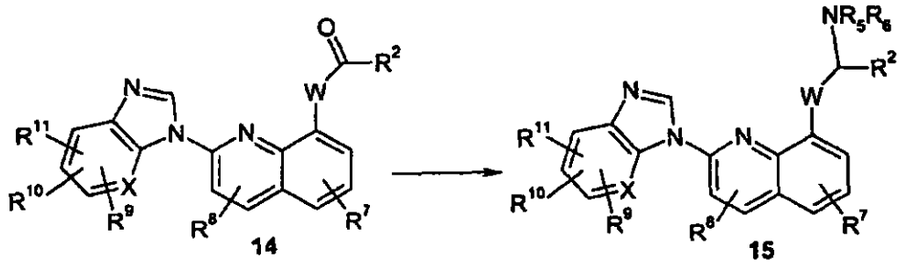


ESQUEMA 2



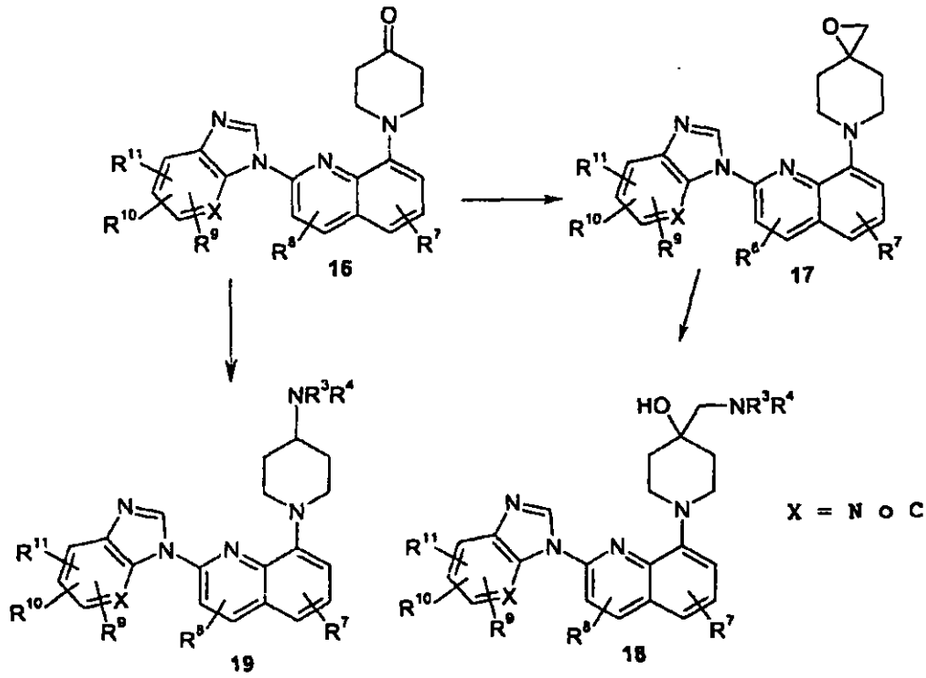
Ar = arilo o heteroarilo
X = N o C

ESQUEMA 3

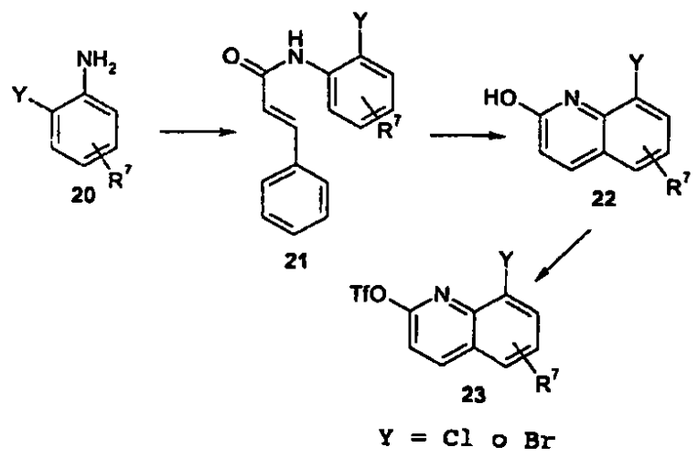


W = arilo o heterociclo
X = C o N

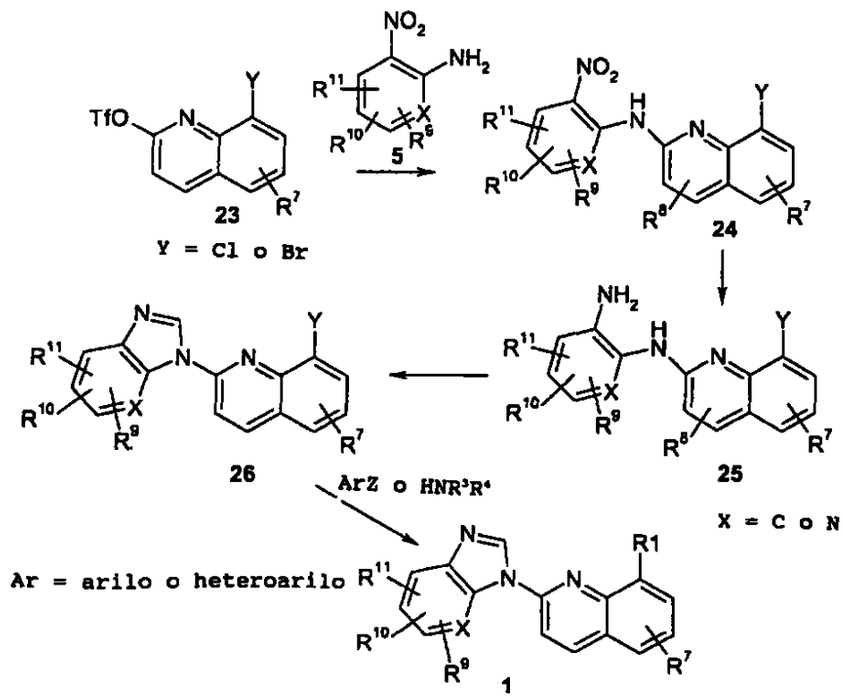
ESQUEMA 4



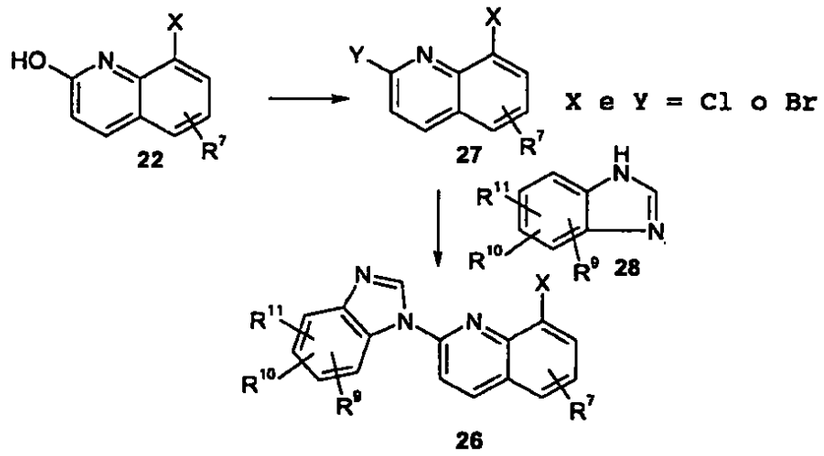
ESQUEMA 5



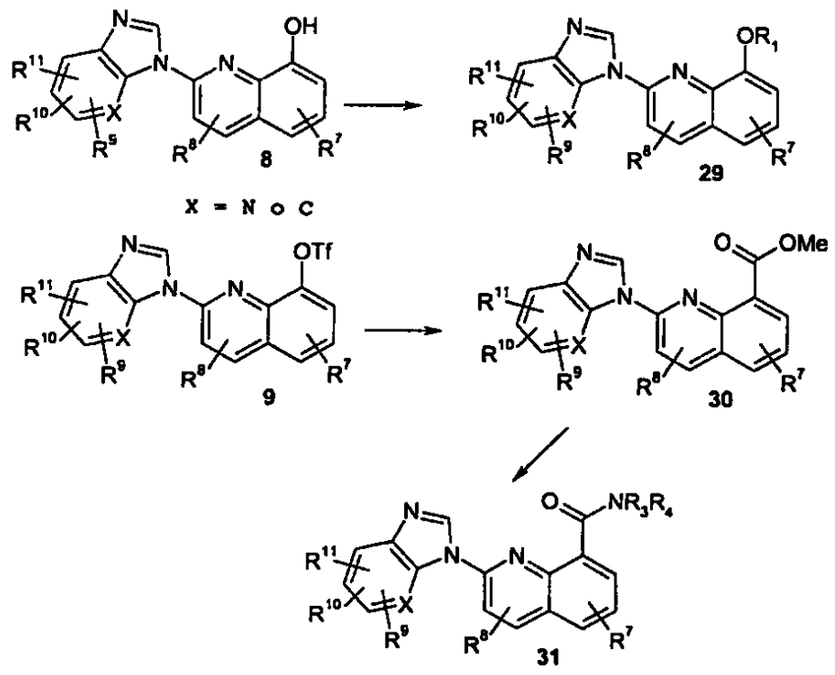
ESQUEMA 6



ESQUEMA 7



ESQUEMA 8



Descripción detallada de la invención

En la patente de los Estados Unidos 5.990.146 (expedida el 23 de noviembre de 1999) (Warner-Lambert Co.) y en la solicitud PCT número WO 99/16755 (publicada el 8 de abril de 1999) (Merck & Co.) se proporcionan procedimientos generales de síntesis que se pueden citar para preparar los compuestos de la presente invención. La patente y solicitud de patente antes mencionadas se incorporan en la presente Memoria en su totalidad como referencia.

El esquema 1 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula 1. En la etapa 1, se hace reaccionar el diol de fórmula 2 con un cloruro de trialquilsililo o un trifluorometanosulfonato de trialquilsililo (como terc-butildimetilsililo) con una base orgánica adecuada, como imidazol o piridina, en un disolvente orgánico, como diclorometano (DCM) a una temperatura que varía de -78 a 45°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 12 horas, para dar el compuesto de fórmula 3. En la etapa 2, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 3 con un reactivo triflante y una base, como N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) e hidruro de sodio o anhídrido trifluorometanosulfónico y 2,6-dimetilpiridina, en un disolvente orgánico anhidro, como tetrahidrofurano (THF) o DCM, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 12 horas, para dar el compuesto de fórmula 4.

En la etapa 3, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 4 con la amina de fórmula 5, preferiblemente X = C, con un catalizador de paladio, como tris(dibencilidenaceton-a)dipaladio (0) o acetato de paladio (II), y una base, como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio, preferiblemente carbonato de cesio, y un ligando de paladio, como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DIPHOS), en un disolvente, como 1,4-dioxano o tolueno, preferiblemente tolueno, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80-105°C, preferiblemente a 105°C, durante 1 a 48 horas. En la etapa 4, el compuesto resultante de fórmula 6 se reduce mediante catálisis con paladio, usando paladio al 10% sobre carbono o hidróxido de paladio al 20% sobre carbono, con una fuente de hidrógeno, como hidrazina, formiato amónico o ácido fórmico, en un disolvente orgánico, como etanol o metanol, con o sin un codisolvente, como THF, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, durante 1 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 7.

En la etapa 5, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 7 con acetato de formamidina o ácido fórmico en un disolvente orgánico, como 2-metoxietanol, 1-butanol, etanol o ácido fórmico, preferiblemente etanol, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 1 a 48

horas, para dar el compuesto de fórmula 8. En la etapa 6, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 8 con un reactivo triflante y una base, como N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) e hidruro de sodio o trietilamina, en un disolvente orgánico, como THF, con o sin un codisolvente, como dimetilformamida (DMF), a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 9.

En la etapa 7, para grupos R^1 que incluyen un grupo arilo o heteroarilo (cuando Ar = arilo o heteroarilo), se hace reaccionar el compuesto de fórmula 9 mediante catálisis con paladio, tal como con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), con el organoborano apropiado [cuando Z = $B(OH)_2$ o $B(alquilo)_2$], organoestannano [cuando Z = $Sn(alquilo)_3$] u organozinc [cuando Z = Zn(halógeno)]. Cuando Z = $B(OH)_2$, se usa una base, como fosfato potásico, en un disolvente, como 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 1. Cuando Z = $B(alquilo)_2$, se usa una base, como carbonato sódico, con o sin cloruro de litio en un sistema disolvente que incluye etanol y agua, con o sin tolueno, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a aproximadamente

90°C, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 1. Cuando Z = Sn(alquilo)$_3$, se usa una base, como fosfato potásico, en un disolvente orgánico adecuado, como tolueno o 1,4-dioxano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a una temperatura entre 80 y 100°C, durante 1 a 48 horas, para dar un compuesto de fórmula 1. Cuando Z = Zn(halógeno), se usa un disolvente orgánico adecuado, como THF, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente a una temperatura entre 20 y 45°C, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 1. Para R^1 con un resto NR^5R^6, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 9 con una amina HNR^5R^6 usando un catalizador de paladio, como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o acetato de paladio (II), y una base, como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio, preferiblemente carbonato de cesio, y un ligando de paladio, como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DIPHOS), en un disolvente, como 1,4-dioxano, tolueno y xilenos, preferiblemente tolueno, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 pueden tener grupos protectores, como R^{11}, R^{10} o R^9=OMe, que se pueden eliminar por procedimientos estándar como se describe en

"Protective Groups for Organic Synthesis". Por ejemplo, R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe se pueden transformar en R^{11}, R^{10} o R^9 = OH mediante tratamiento con tribromuro de boro en un disolvente orgánico, como DCM, a una temperatura que varía de -78 a 45°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas.

El esquema 1A ilustra una síntesis alternativa de compuestos de fórmula 7. En la etapa 1, se hace reaccionar el diol de fórmula 2 con cloruro de bencilo o bromuro de bencilo, preferiblemente bromuro de bencilo, con una base adecuada, como carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de cesio, en un disolvente orgánico, como DMF, a una temperatura que varía de -78 a 100°C, preferiblemente a una temperatura entre 60 y 80°C, durante 3 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 3A. En la etapa 2, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 3A con un reactivo triflante y una base, como N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) e hidruro de sodio o anhídrido trifluorometanosulfónico y 2,6-dimetilpiridina, en un disolvente orgánico anhidro, como tetrahidrofurano (THF) o DCM, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 12 horas, para dar el compuesto de fórmula 4A (en la que V = OTf). Como alternativa, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 3A con un reactivo clorante, como oxicloruro de fósforo, cloruro de

tionilo o cloruro de oxalilo, en un disolvente orgánico, como DCM, 1,2-dicloroetano (DCE) o cloroformo, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, para dar el compuesto de fórmula 4A (en la que V = Cl). Como alternativa, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 3A con un reactivo bromante, como oxibromuro de fósforo, en un disolvente orgánico, como DCM, 1,2-dicloroetano (DCE) o cloroformo, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, para dar el compuesto de fórmula 4A (en la que V = Br).

En la etapa 3, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 4A con la amina de fórmula 5, preferiblemente X = C, con un catalizador de paladio, como tris(dibencilidenaceton-a)dipaladio (0) o acetato de paladio (II), y una base, como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio, preferiblemente carbonato de cesio, y un ligando de paladio, como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DIPHOS), en un disolvente, como 1,4-dioxano o tolueno, preferiblemente tolueno, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 105°C, preferiblemente a una temperatura entre 80 y 105°C, durante 1 a 48 horas. En la etapa 4, el compuesto resultante de fórmula 6A se reduce mediante catálisis con paladio, usando paladio al 10% sobre carbono o hidróxido de paladio al 20% sobre carbono, con una

fuente de hidrógeno, como formiato amónico, formiato de trietilamonio o ácido fórmico, preferiblemente formiato amónico o formiato de trietilamonio, en un disolvente orgánico, como etanol (EtOH) o metanol (MeOH), con o sin un codisolvente, como THF, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a una temperatura entre 75°C y la de reflujo, durante 1 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 7.

El esquema 1B ilustra una síntesis alternativa de compuestos de fórmula 6A. En la etapa 1, se hace reaccionar la aminoquinolina de fórmula 2B con cloruro de bencilo o bromuro de bencilo, preferiblemente bromuro de bencilo, con una base adecuada, como hidruro de sodio o hidruro de potasio, en un disolvente orgánico, como DMF, THF o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura que varía de -78 a 65°C, preferiblemente a una temperatura entre 0 y 25°C, durante 1 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 3B. En la etapa 2, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 3B con un compuesto bromoaromático de fórmula 5A con un catalizador de paladio, como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o acetato de paladio (II), preferiblemente tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0), y una base, como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio, preferiblemente terc-butóxido de sodio, y un ligando de paladio, como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o 1,2-bis(difenilfosfino)etano

(DIPHOS), preferiblemente 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), en un disolvente, como 1,4-dioxano o tolueno, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 105°C, preferiblemente a una temperatura entre 80 y 105°C, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 6A.

El esquema 2 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula 11. En la etapa 1, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 10 en condiciones estándar de alquilación tratándolo con un electrófilo R^3Y, en el que Y puede ser mesilato, tosilato, bromo, yodo o cloro, preferiblemente bromo o yodo, y una base, como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de cesio, en un disolvente orgánico, como DMF o THF, preferiblemente DMF, durante 1 a 48 horas, a una temperatura que varía de -78 a 85°C. Los compuestos de fórmula 11 también se pueden obtener partiendo de la amina apropiada de fórmula 5 en la etapa 3 del esquema 1 o en la etapa 2 del esquema 1A. Como alternativa, los compuestos de fórmula 11 también se pueden obtener partiendo del compuesto bromoaromático apropiado de fórmula 5A en la etapa 2 del esquema 1B.

El esquema 2 ilustra también la síntesis de compuestos de fórmula 13 (en la que Ar es un grupo arilo o heteroarilo). En la etapa 2, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 10

con un reactivo triflante y una base, como N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) e hidruro de sodio o anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina, en un disolvente orgánico anhidro, como THF, con o sin un codisolvente, como DMF, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 12. En la etapa 2, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 12 mediante catálisis con paladio, como con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), con el organoborano apropiado [cuando Z = $B(OH)_2$ o $B(alquilo)_2$], organoestannano [cuando Z = $Sn(alquilo)_3$] u organozinc [cuando Z = Zn(halógeno)]. Cuando Z = $B(OH)_2$, se usa una base, como fosfato potásico, en un disolvente, como 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 13. Cuando Z = $B(alquilo)_2$, se usa una base, como carbonato sódico, con o sin cloruro de litio, en un sistema disolvente que incluye etanol y agua, con o sin tolueno, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a aproximadamente 90°C, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 13. Cuando Z = $Sn(alquilo)_3$, se usa una base, como fosfato potásico, en un disolvente orgánico apropiado, como tolueno o 1,4-dioxano, a una temperatura que varía de la temperatura

ambiente a la de reflujo, preferiblemente a una temperatura entre 80 y 100°C, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 13. Cuando Z = Zn(halógeno), se usa un disolvente adecuado, como THF, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente a una temperatura entre 20 y 45°C, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 13. Los compuestos de fórmula 13 pueden tener grupos protectores, como R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe, que se pueden eliminar por procedimientos estándar como se describe en "Protective Groups for Organic Synthesis". Por ejemplo, R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe se pueden transformar en R^{11}, R^{10} o R^9 = OH mediante tratamiento con tribromuro de boro en un disolvente orgánico, como DCM, a una temperatura que varía de -78 a 45°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas. Los compuestos de fórmula 13 también se pueden obtener partiendo de la amina apropiada de fórmula 5 en la etapa 3 del esquema 1 o en la etapa 2 del esquema 1A. Como alternativa, los compuestos de fórmula 11 también se pueden obtener partiendo del compuesto bromoaromático apropiado de fórmula 5A en la etapa 2 del esquema 1B.

El esquema 3 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula 15 (en la que W = arilo o heterociclo). En la etapa 1, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 14 con una amina HNR^3R^4 y un agente reductor, como cianoborohidruro

sódico o triacetoxiborohidruro sódico, y ácido acético en un disolvente orgánico, como metanol o etanol, con o sin un codisolvente, como 1,2-dicloroetano, a una temperatura que varía de 0 a 80°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas. Los compuestos de fórmula 15 pueden tener grupos protectores, como R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe, que se pueden eliminar por procedimientos estándar, como se describe en "Protective Groups for Organic Synthesis". Por ejemplo, R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe se pueden transformar en R^{11}, R^{10} o R^9 = OH mediante tratamiento con tribromuro de boro en un disolvente orgánico, como DCM, a una temperatura que varía de -78 a 45°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas. Los compuestos de fórmula 15 también se pueden obtener partiendo del ArZ apropiado o de la amina NR^5R^6 apropiada en la etapa 7 del esquema 1.

El esquema 4 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula 18. En la etapa 1, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 16 con yoduro de trimetilsulfonio y una base, como hidruro de sodio, en un disolvente orgánico, como dimetil-sulfóxido (DMSO) o THF, a una temperatura que varía de -78 a 65°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas. En la etapa 2, se hace reaccionar el compuesto resultante de fórmula 17 con una amina NR^3R^4 en un disolvente, como THF, metanol, etanol, agua, DMF, DMSO o cualquier combinación de los mismos, a una temperatura que varía de 0

a 100°C, preferiblemente a 65°C, en un tubo cerrado herméticamente, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 18. Los compuestos de fórmula 18 pueden tener grupos protectores, como R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe, que se pueden eliminar por procedimientos estándar, como se describe en "Protective Groups for Organic Synthesis". Por ejemplo, R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe se pueden transformar en R^{11}, R^{10} o R^9 = OH mediante tratamiento con tribromuro de boro en un disolvente orgánico, como DCM, a una temperatura que varía de -78 a 45°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas. Los compuestos de fórmula 18 también se pueden obtener partiendo de la amina apropiada NR^5R^6 en la etapa 7 del esquema 1.

El esquema 4 ilustra también la síntesis del compuesto de fórmula 19. En la etapa 1, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 16 con una amina HNR^3R^4 y un agente reductor, como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, y ácido acético en un disolvente orgánico, como metanol, etanol, con o sin un codisolvente, como 1,2-dicloroetano (DCE), a una temperatura que varía de 0 a 80°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas. Los compuestos de fórmula 19 pueden tener grupos protectores, como R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe, que se pueden eliminar por procedimientos estándar, como se describe en "Protective Groups for Organic Synthesis". Por ejemplo, R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe se pueden transformar en R^{11}, R^{10} o R^9 = OH mediante tratamiento con

tribromuro de boro en un disolvente orgánico, como DCM, a una temperatura que varía de -78 a 45°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas. Los compuestos de fórmula 19 también se pueden obtener partiendo de la amina apropiada NR^5R^6 en la etapa 7 del esquema 1.

Los esquemas 5 y 6 ilustran un esquema alternativo de síntesis del compuesto de fórmula 1. En la etapa 1, se acila una bromoanilina de fórmula 20 con cloruro de cinamilo en un disolvente orgánico, como DCM o THF, preferiblemente DCM, en presencia de una base orgánica, como piridina o trietilamina, preferiblemente piridina, a una temperatura que varía de -78 a 40°C, preferiblemente a una temperatura entre 0 y 25°C, durante 1 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 21. En la etapa 2, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 21 con un ácido fuerte de Lewis, como tricloruro de aluminio, en un disolvente orgánico, como clorobenceno, a una temperatura que varía de 25 a 120°C, preferiblemente a una temperatura entre 90 y 120°C, durante 1 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 22. En la etapa 3, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 22 con un reactivo triflante y una base, como N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) e hidruro de sodio o anhídrido trifluorometanosulfónico y 2,6-dimetilpiridina, en un disolvente orgánico anhidro, como THF o DCM, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1

a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 23.

En el esquema 6, en la etapa 1 se hace reaccionar el compuesto de fórmula 23 con una amina de fórmula 5, preferiblemente X = C, con un catalizador de paladio, como tris(dibencilidenacetona)paladio (0) o acetato de paladio (II), y una base, como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio, preferiblemente carbonato de cesio, y un ligando de paladio, como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DIPHOS), en un disolvente, como 1,2-dioxano o tolueno, preferiblemente tolueno, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 105°C, preferiblemente a una temperatura entre 80 y 105°C, durante 1 a 48 horas. En la etapa 2, el compuesto resultante de fórmula 24 se reduce con polvo de hierro, y cloruro amónico en un disolvente orgánico, como etanol o metanol, con o sin un codisolvente, como agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 1 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 25.

En la etapa 3, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 25 con acetato de formamidina o ácido fórmico en un disolvente orgánico, como 2-metoxietanol, 1-butanol, etanol o ácido fórmico, preferiblemente etanol, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 1 a 48

horas, para dar el compuesto de fórmula 26. En la etapa 4, para grupos R^1 que incluyen un grupo arilo o heteroarilo (en los que Ar = arilo o heteroarilo), se hace reaccionar el compuesto de fórmula 26 mediante catálisis con paladio, tal como con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), con el organoborano apropiado [cuando Z = $B(OH)_2$ o $B(alquilo)_2$], organoestanano [cuando Z = $Sn(alquilo)_3$] u organozinc [cuando Z = Zn(halógeno)]. Cuando Z = $B(OH)_2$, se usa una base, como fosfato potásico, en un disolvente, como 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 1. Cuando Z = $B(alquilo)_2$, se usa una base, como carbonato sódico, con o sin cloruro de litio, en un sistema disolvente que incluye etanol y agua, con o sin tolueno, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a aproximadamente 90°C, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 1. Cuando Z = $Sn(alquilo)_3$, se usa una base, como fosfato potásico, en un disolvente orgánico apropiado, como tolueno o 1,4-dioxano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a una temperatura entre 80 y 100°C, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 1. Cuando Z = Zn(halógeno), se usa un disolvente adecuado, como THF, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura

que varía de -78°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente a una temperatura entre 20 y 45°C, durante 1 a 48 horas, para dar el compuesto de fórmula 1. Para R^1 con un resto NR^5R^6, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 26 con una amina HNR^5R^6 usando un catalizador de paladio, como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o acetato de paladio (II), y una base, como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio, preferiblemente carbonato de cesio, y un ligando de paladio, como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DIPHOS), en un disolvente, como 1,4-dioxano, tolueno o xilenos, preferiblemente tolueno cuando Y = Br y preferiblemente xilenos cuando Y = Cl, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 1 a 72 horas, para dar el compuesto de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 pueden tener grupos protectores, como R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe, que se pueden eliminar por procedimientos estándar, como se describe en "Protective Groups for Organic Synthesis". Por ejemplo, R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe se pueden transformar en R^{11}, R^{10} o R^9 = OH mediante tratamiento con tribromuro de boro en un disolvente orgánico, como DCM, a una temperatura que varía de -78 a 45°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas.

Como alternativa, el compuesto de fórmula 26 se puede preparar a partir de compuestos de fórmula 22 en una secuen-

cia de dos etapas indicada en el esquema 7. En la etapa 1, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 22, en la que X = Cl, con oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, preferiblemente cloruro de oxalilo, con o sin un disolvente orgánico, como cloroformo o DCE, preferiblemente DCE, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 1 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 27. Cuando X = Br, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 22 con oxibromuro de fósforo con un disolvente orgánico, como cloroformo o DCE, preferiblemente cloroformo, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo, durante 1 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 27. En la etapa 2, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 27, en la que X = Br o Cl, con un compuesto de fórmula 28 en un disolvente orgánico, como DMF o 1-metil-2-pirrolidinona, con o sin una base, como hidruro de sodio o bis(metilsilil)amida de sodio, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente a 60-85°C cuando se usa una base y a 150°C cuando no se usa, durante 1 a 24 horas, para dar el compuesto de fórmula 26.

En la etapa 1 del esquema 8, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 8 con un electrófilo RY, en el que Y es mesilato, tosilato, bromuro, cloruro o yoduro, y una base,

como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de cesio, en un disolvente, como DMF, THF, DMSO o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura que varía de -78 a 65°C, para dar el compuesto de fórmula 29. Los compuestos de fórmula 29 pueden tener grupos protectores, como R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe, que se pueden eliminar por procedimientos estándar, como se describe en "Protective Groups for Organic Synthesis". Por ejemplo, R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe se pueden transformar en R^{11}, R^{10} o R^9 = OH mediante tratamiento con tribromuro de boro en un disolvente orgánico, como DCM, a una temperatura que varía de -78 a 45°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas.

También como se indica en la etapa 1 del esquema 1, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 9 con monóxido de carbono, a una presión que varía de 1 atmósfera a 3,40 atmósferas, preferiblemente a 3,40 atmósferas, en presencia de una base orgánica, como trietilamina, mediante catálisis con paladio, tal como con acetato de paladio (II), con un ligando, como 1,3-bis(difenilfosfino)propano, en un disolvente, como DMF, en presencia de metanol, para dar el compuesto de fórmula 30. En la etapa 2, se hace reaccionar el compuesto de fórmula 30 con un complejo formado previamente de una amina HNR^3R^4 (o su sal clorhidrato) con trimetilaluminio en un disolvente, como DCM o DCE, a un intervalo de temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, para dar el compuesto de

fórmula 31. Los compuestos de fórmula 31 pueden tener grupos protectores, como R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe, que se pueden eliminar por procedimientos estándar, como se describe en "Protective Groups for Organic Synthesis". Por ejemplo, R^{11}, R^{10} o R^9 = OMe se pueden transformar en R^{11}, R^{10} o R^9 = OH mediante tratamiento con tribromuro de boro en un disolvente orgánico, como DCM, a una temperatura que varía de -78 a 45°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en las diferencias de sus propiedades físico-químicas por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo las mezclas enantioméricas en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Todos los isómeros, incluidas las mezclas diastereoméricas y los enantiómeros puros se consideran parte de la invención.

Los compuestos de fórmulas 1, 13, 15, 18, 19, 29 y 31 que son de carácter básico pueden formar una gran diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y

orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, frecuentemente es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de fórmula 1, 13, 15, 18, 19, 29 ó 31, a partir de una mezcla de reacción, en forma de sal no aceptable farmacéuticamente y después convertir simplemente esta última en el compuesto en forma de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido, en un medio disolvente acuoso o en disolvente orgánico adecuado, como metanol o etanol. Por evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal ácida deseada también se puede precipitar en una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos de fórmulas 1, 13, 15, 18, 19, 29 y 31 que son de carácter ácido pueden formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por técnicas

convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmulas 1, 13, 15, 18, 19, 29 y 31. Dichas sales básicas no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables, como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc. Estas sales se pueden preparar fácilmente tratando los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y evaporando después hasta sequedad la solución resultante, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también se pueden preparar mezclando soluciones de los compuestos ácidos en alcanoles inferiores y el alcóxido del metal alcalino deseado y evaporando después hasta sequedad la solución resultante, de la misma manera que antes. En todos los casos, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas para asegurar que la reacción se completa y obtener rendimientos máximos del producto final deseado. Puesto que un único compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono-, di- o tri-sales de un único compuesto.

La actividad de los compuestos de fórmulas 1, 13, 15, 18, 19 y 31 puede ser determinada por el siguiente procedimiento.

Procedimiento general ELISA con PGT quinasa

Se usan las siguientes soluciones de reactivos y productos:

Trifosfato de adenosina (ATP)	Sigma, # cat. A-2383
Albúmina de suero bovino (BSA)	Sigma, # cat. A-3294
PBS de Dulbecco (dPBS)	Gibco-BRL, # cat. 14190-136
Placas MaxiSorp	Nunc, #cat. 439454
$MgCl_2$	Sigma, # cat. M-1028
Poli-Glu-Tyr (PGT)	Sigma, #cat. P-0275
Sustrato TMB Micowell	Kirkegaard & Perry, # cat. 50-76-05
Tween 20	Sigma, #cat. P-1379
Anticuerpo HRP-PY54	OSI Pharmaceuticals Inc.

Tampón de fosforilación (PB): HEPES 50 mM (pH 7,3), NaCl 125 mM, $MgCl_2$ 24 mM,

Tampón de lavado (WB): dPBS + Tween 20 al 0,1 % (polioxietilensorbitán) y

Tampón de bloqueo: BSA al 3% y Tween 20 al 0,05% en dPBS.

Procedimiento de ensayo

(a) Para recubrir la placa, se llena la placa MaxiSorp, de Nunc, con 100 µl de Poli-Glu-Tyr (PGT) diluido en dPBS (a diversas concentraciones), por pocillo. Se incuba después la placa a 37°C durante una noche. Se desecha el PGT del sobrenadante y se lava las placa tres veces con tampón de lavado.

(b) Se diluye la enzima PDGF en PB a una concentración apropiada y se añaden 25 µl de esta solución madre a cada pocillo.

(c) Se diluye ATP (de la solución madre 20 mM) a una concentración apropiada (0,5 nM-2 µM) con PB. Se inicia la reacción de fosforilación por adición de 25 µl de solución de ATP a cada pocillo de la placa de ensayo. Se continúa la incubación durante aproximadamente 10 minutos, agitando a temperatura ambiente.

(d) Se detiene la reaccion aspirando la mezcla de reacción. Después se lava la placa cuatro veces con tampón de lavado.

(e) Se diluye el anticuerpo HRP-PY54 a una concentración apropiada en tampón de bloqueo. Se añaden después 50 µl de esta solución a cada pocillo, seguido de incubación durante 25-35 minutos a temperatura ambiente. Se aspira la solución que contiene el anticuerpo y se lava de nuevo la placa cuatro veces con tampón de lavado.

(f) Se determina la extensión de la reacción midiendo la absorbancia de luz a 450 nm. Primero, se produce el revelado por adición de solución de TMB, 50 µl por pocillo, y se deja que continúe la reacción hasta que los pocillos con señales positivas alcancen aproximadamente 0,6-1,2 unidades OD_{450}. Se detiene después el revelado por adición de 50 µl de H_2SO_4 0,09M por pocillo. Los controles de fondo son pocillos

sin PGT, pero con todos los otros componentes incluidos. Como se ha mencionado anteriormente, la señal preferida está generalmente en el intervalo de 0,6-1,2 unidades, esencialmente sin fondo.

La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención para inhibir receptores PDGF β puede ser determinada por el siguiente procedimiento.

Se puede medir la actividad de tirosina quinasa usando una enzima recombinante en un ensayo que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación del sustrato exógeno, poli-Glu-Tyr (PGT, Sigma®, 4:1). El dominio citoplasmático del receptor PDGFβ humano (aminoácidos 559-1106) [F. Ishikawa et al., *Nature*, 338, 557-562 (1989)] se expresa en células Sf9 de insectos como una proteína de fusión de la glutatión S-transferasa (GST) usando el sistema de expresión de baculovirus. La proteína se purifica después de los lisados de estas células, usando columnas de afinidad de glutatión-agarosa.

El ensayo enzimático se realiza en placas de 96 pocillos que están recubiertas con el sustrato PGT (0,625 μg de PGT por pocillo). Se diluyen los compuestos a ensayar en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añaden después a las placas de PGT de modo que la concentración final de DMSO en el ensayo sea del 1,6% (v/v). Se diluye la enzima recombinante en tampón de fosforilación [HEPES 50 mM (pH 7,3), NaCl 125 mM, $MgCl_2$ 24

mM). Se inicia la reacción por adición de ATP hasta una concentración final de 10 μM. Después de incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos agitando, se aspira la reacción y se lavan las placas con tampón de lavado (PBS que contiene 0,1% de Tween 20 al 0,16%). Se cuantifica la cantidad de PGT fosforilado incubación con un anticuerpo PY 54 conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Transduction Labs), revelando con TMB peroxidasa (TMB es 3,3'-,5,5'-tetrametilbencidina) y detección en un lector de microplacas BioRad® a 450 nm. La inhibición de la actividad enzimática quinasa por el compuesto de ensayo se detecta a una absorbancia reducida y la concentración del compuesto necesaria para inhibir en un 50% la señal (en las circunastancias del ensayo) se expresa como el valor de la IC_{50} del compuesto ensayado.

Para medir la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de tirosina quinasa de PDGFRβ en la proteína de longitud completa que existe en un contexto celular, se pueden usar células endoteliales aórticas de cerdo (PAE) transfectadas con el PDGFRβ humano [Bengt Westermark et al., *PNAS*, 87, 128-132 (1990)]. Se colocan las células en placas y se deja que se unan a placas de 96 pocillos en el mismo medio (F12 de Ham) con suero fetal bovino al 10% (PBS) durante 6-8 horas. Se lavan las células, se realimentan con medio desprovisto de suero y se incuban durante una noche.

Inmediatamente antes de dosificar el compuesto, se realimentan las células con el medio desprovisto de suero. Se diluyen los compuestos a ensayar, disueltos en DMSO, en el medio [concentración final de DMSO 0,5% (v/v)]. Al término de una incubación de 10 minutos, se añade PDGF-BB (concentración final 100 ng/ml) al medio para una incubación de 8 minutos. Se lavan las células con solución salina tamponada con HEPES (HBSS) y se lisan en 50 µl de tampón HNTG [HEPES 20 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, Triton® X-100 al 0,2%, glicerol al 10% más fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 0,2 mM, pepstatina 1 µg/ml, leupeptina 1 µg/ml, aprotonina 1 µg/ml, pirofosfato sódico 2 mM, ortovanadato sódico 2 mM] y se diluyen después con 50 µl de tampón de dilución HG [HEPES 20 mM (pH 7,5), glicerol al 10%, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 0,2 mM, pepstatina 1 µg/ml, leupeptina 1 µg/ml, aprotonina 1 µg/ml, pirofosfato sódico 2 mM, ortovanadato sódico 2 mM]. Se determina la extensión de la fosforilación del PDGFRß mediante un ensayo ELISA. Las placas de 96 pocillos, recubiertas con proteína A, se bloquean con Superblock (Pierce) y se recubren con 0,5 µg de anticuerpo P20 anti-PDGFRβ (Santa Cruz, número de catálogo SC-339) por pocillo.

Cualquier anticuerpo no unido se elimina de las placas por lavado antes de la adición del lisado de células. Después de incubar los lisados (50 µl) con el anticuerpo de PDGFRβ a temperatura ambiente durante 2 horas, se cuantifica la

fosfotirosina asociada al PDGFRβ revelando con TMB y el anticuerpo PY-54 conjugado con HRP, como se ha descrito anteriormente. La capacidad de los compuestos para inhibir en un 50% la reacción de autofosforilación estimulada por PDGF-BB en las condiciones usadas, con respecto a controles estimulados por PDGF-BB, se expresa como el valor de la IC_{50} del compuesto ensayado. Los compuestos de la presente invención, incluidos los ejemplos citados más adelante, tienen generalmente valores de la IC_{50} usando el procedimiento antes descrito que caen dentro del siguiente intervalo: 1-1.000 nM.

Ensayo de la actividad de inhibición hacia el receptor KDR/VEGF

La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención para inhibir el receptor KDR/VEGF puede ser determinada por el siguiente procedimiento.

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de tirosina quinasa puede ser medida usando una enzima recombinante en un ensayo que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación del sustrato exógeno poli-Glu-Tyr (PGT, Sigma®, 4:1). El dominio de quinasa del receptor KDR/VEGF humano (aminoácidos 805-1.350) se expresa en células Sf9 de insectos como una proteína de fusión de glutatión S-transferasa (GST) usando el sistema de expresión de baculovirus. Se purifica la

proteína de los lisados de estas células usando columnas de afinidad de glutatión-agarosa. El ensayo enzimático se realiza en placas de 96 pocillos que están recubiertos con el sustrato PGT (0,625 µg de PGT por pocillo). Se diluyen los compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añaden después a las placas con PGT de modo que la concentración final de DMSO en el ensayo sea del 1,6% (v/v). Se diluye la enzima recombinante en tampón de fosforilación [HEPES 50 mM (pH 7,3), NaCl 125 mM, $MgCl_2$ 24 mM]. Se inicia la reacción por adición de ATP hasta una concentración final de 10 µM. Después de incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos agitando, se aspira la reacción y se lavan las placas con tampón de lavado (PBS que contiene Tween 20 al 0,1%). Se cuantifica la cantidad de PGT fosforilado incubando con un anticuerpo PY-54 conjugado con HRP (HRP es peroxidasa de rábano picante) (Transduction Labs), revelando con TMB peroxidasa (TMP es 3,3',5,5'-tetrametilbencidina) y cuantificando la reacción en un lector de microplacas BioRad® a 450 nm. La inhibición de la actividad enzimática de la quinasa por el compuesto de ensayo se detecta como una reducción de la absorbancia y la concentración del compuesto requerida para inhibir en un 50% la señal se expresa como el valor de la IC_{50} del compuesto ensayado.

Para medir la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de tirosina quinasa del KDR en la proteína de

longitud completa que existe en un contexto celular, se pueden usar células endoteliales aórticas de cerdo (PAE) transfectadas con el KDR humano [Waltenberger et al., *J. Biol. Chem.*, 269, 26.988 (1994)]. Se colocan las células en placas y se deja que se unan a placas de 96 pocillos en el mismo medio (F12 de Ham) con suero fetal bovino (FBS) al 10%. Después se lavan las células, se realimentan con medio desprovisto de suero y que contiene un 0,1% (v/v) de albúmina de suero bovino (BSA) y se incuban durante 24 horas. Inmediatamente antes de dosificar el compuesto, se realimentan las células con el medio desprovisto de suero (sin BSA). Se diluyen los compuestos a ensayar, disueltos en DMSO, en el medio [concentración final de DMSO 0,5% (v/v)]. Al término de una incubación de 2 horas, se añade $VEGF_{165}$ (concentración final 50 ng/ml) al medio para una incubación de 8 minutos. Se lavan las células y se lisan en tampón HNTG [HEPES 20 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, Triton® X-100 al 0,2%, glicerol al 10%, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 0,2 mM, pepstatina 1 µg/ml, leupeptina 1 µg/ml, aprotonina 1 µg/ml, pirofosfato sódico 2 mM, ortovanadato sódico 2 mM]. Se mide la extensión de la fosforilación del KDR usando un ensayo ELISA. Se recubren las placas de 96 pocillos con 1 µg de anticuerpo anti-conejo de cabra por pocillo. Se elimina el anticuerpo no unido lavando las placas y los sitios restantes se bloquean con tampón Superblock(Pierce) antes de añadir el

anticuerpo C-20 anti-flk (0,50 µg por pocillo, Santa Cruz). El anticuerpo no unido se elimina lavando las placas antes de la adición del lisado de células. Después de incubar los lisados durante 2 horas con el anticuerpo flk-1, se cuantifica la fosfotirosina asociada al KDR revelando con TMB el anticuerpo PY-54 conjugado con HRP, como se ha descrito anteriormente. La capacidad de los compuestos para inhibir en un 50% la reacción de autofosforilación estimulada por VEGF, con respecto a controles estimulados por VEGF, se expresa como el valor de la IC_{50} del compuesto ensayado.

La administración de los compuestos de la presente invención [(en los sucesivo "el(los) compuesto(s) activo(s)"] se puede realizar por cualquier método que permita el aporte de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen la vía oral, la vía intraduodenal, la inyección parenteral (incluida intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), la administración tópica y la administración rectal.

La cantidad de compuesto activo administrado dependerá del paciente a tratar, de la gravedad del trastorno o dolencia, de la velocidad de administración, de la disposición del compuesto y del criterio del médico que lo prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal y día, preferiblemente de aproximadamente 1 a

aproximadamente 35 mg/kg/día, en una única dosis o en dosis divididas. Para una persona de 70 kg, esto significaría una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo antes mencionado mientras que en otros casos se deben emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para ser administradas a lo largo del día.

El compuesto activo puede ser aplicado como una única terapia o puede implicar una o más de otras sustancias antitumorales, por ejemplo, las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracilo, citosina arabinósido e hidroxiurea o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea nº 239362, como ácido N-{5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil}-L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo, adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y antihormonas, por ejemplo, antiestrógenos como Nolvadex® (tamoxifeno)

o, por ejemplo, antiandrógenos como Casodex® [4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida]. Se puede conseguir dicho tratamiento combinado mediante dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral (como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones), para administración parenteral (como soluciones, suspensiones o emulsiones estériles), para administración tópica (como cremas o pomadas) o para administración rectal (como supositorios). La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria, adecuadas para la administración sencilla de dosis exactas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Formas ilustrativas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de los compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Si se desea, dichas formas de dosificación se pueden tamponar adecuadamente.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyen-

tes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales, como saboreantes, aglutinantes, excipientes, etc. Así, para administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes, como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes, como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, para la fabricación de comprimidos, frecuentemente son útiles agentes lubricantes, como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda o dura. Para este fin, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de peso molecular elevado. Cuando se deseen suspensiones acuosas o elixires para administración oral, se puede combinar el ingrediente activo con diversos agentes edulcorantes o saboreantes, agentes colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, como agua, etanol, propilenglicol, glicerol o combinaciones de los mismos.

Procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos o serán evidentes a los expertos en esta materia. Véase, por ejemplo, Pharmaceutical Sciences, de

Remington, Mack Publishing Company, Easter, PA, 15ª edición (1975).

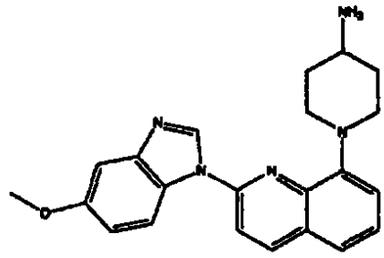
Los ejemplos y preparaciones proporcionadas a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los procedimientos para preparar tales compuestos. Se debe entender que el alcance de la presente invención no está limitado en modo alguno al alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un único centro quiral existen como mezcla racémica, salvo que se indique lo contrario. Las moléculas con dos o más centros quirales, existen como mezcla racémica de diastereómeros, salvo que se indique lo contrario. Se pueden obtener los enantiómeros/diastereómeros individuales por procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Cuando se cita cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en los siguientes ejemplos y preparaciones, las condiciones generales usadas son las siguientes, salvo que se indique lo contrario. La columna usada es una columna ZORBAX® RXC18 (fabricada por Hewlett Packard) de 150 mm de longitud y 4,6 mm de diámetro interior. Las muestras se procesan en un sistema Hewlett Packard 1100. Se usa un procedimiento con disolvente en gradiente que varía de un 100 por cien de acetato amónico/tampón de ácido acético (0,2M) a un 100 por cien de acetonitrilo durante un periodo de 10

minutos. El sistema continúa después con un ciclo de lavado con un 100 por cien de acetonitrilo durante 1,5 minutos y después con un 100 por cien de solución tampón durante 3 minutos. El caudal durante este período es constante, 3 ml/min. En los siguientes ejemplos y preparaciones, "Et" significa etilo, "Ac" significa acetilo, "Me" significa metilo y "Bu" significa butilo. Ejemplos experimentales

Ejemplo 1

Síntesis de 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina.



Ejemplo 1A

Ester 8-(terc-butil-dimetilsilaniloxi)quinolin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico

Se suspendió 2,8-quinolinadiol (20,0 g, 124 mmol) en 500 ml de diclorometano (DCM) en atmósfera de nitrógeno seco (N_2). Se añadió a esta disolución imidazol (20,3 g, 298 mmol) seguido de cloruro de terc-butildimetilsililo (20,6 g, 137

mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,50 g, 12,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, depués de lo cual se repartió entre DCM y bisulfato de sodio ($NaHSO_4$) acuoso al 1%. Se guardó la capa de DCM y se lavó dos veces más con $NaHSO_4$ al 1%, después con bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) acuoso saturado y finalmente con salmuera. Se secó la capa de DCM sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4), se filtró y concentró a vacío proporcionando el producto en bruto (40 g) en forma de un sólido blanco. Se disolvió el sólido en 500 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (48,7 g, 136 mmol) y se enfrió la disolución a 0°C. Se añadió lentamente a esta disolución hidruro de sodio (48,7 g, 136 mmol) (al 60% en aceite). Después de completar la adición, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió 1,00 g adicional de hidruro de sodio (al 60% en aceite) después de una hora y se agitó durante otros 30 minutos. Se concentró la mezcla a vacío y se suspendió en DCM. Se añadió lentamente y gota a gota agua (1,0 ml) para inactivar el hidruro de sodio sin reaccionar y después se extrajo la mezcla de reacción dos veces con hidróxido de sodio (NaOH) acuoso 0,1 N y después se lavó con salmuera. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a vacío proporcionando 57 g del triflato 1A en bruto en forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 1B

([8-(terc-Butildimetilsilaniloxi)quinolin-2-il]-(4-metoxi-2-nitrofenil)amina.

Se disolvieron éster 8-(terc-butildimetilsilaniloxi)-quinolin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1A (9,81 g, 24,1 mmol) y 4-metoxi-2-nitroanilina (4,86 g, 28,9 mmol) en 100 ml de dioxano en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución carbonato de cesio (Cs_2CO_3) (11,0 g, 33,7 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo racémico (BINAP) (900 mg, 1,45 mmol) y tris(dibencilidenacetona)paladio (0) (883 mg, 0,964 mmol), se calentó la mezcla de reacción a 100°C y se hizo reaccionar a esa temperatura durante 4 horas. Se enfrió después la mezcla a temperatura ambiente, se concentró a vacío, se trató con DCM, se filtró y concentró a vacío proporcionando un sólido rojo. Se cromatografió el sólido sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con hexanos/DCM (3:1), proporcionando 7,25 g del compuesto 1B en forma de un sólido rojo.

Ejemplo 1C

N^1-[8-(terc-Butildimetilsilaniloxi)quinolin-2-il]-4-metoxibenceno-1,2-diamina.

Se disolvió la ([8-(terc-butildimetilsilaniloxi)quinolin-2-

il](4-metoxi-2-nitrofenil)amina 1B (21,9 g, 51,3 mmol) en una disolución de 200 ml de etanol (EtOH) y 70 ml de THF en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución paladio sobre carbono al 10% (2,18 g) seguido de la adición gota a gota de 10 ml de hidrazina anhidra. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se filtró a través de Celite™ y se lavó el Celite™ con DCM. Se concentraron los filtrados combinados a vacío y se repartió el residuo resultante entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó de nuevo la capa de DCM con $NaHCO_3$ saturado y después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 18,3 g de un sólido marrón como el compuesto del título 1C.

Ejemplo 1D

2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ol.

Se disolvió la N^1-[8-(terc-butildimetilsilaniloxi)quinolin-2-il]-4-metoxibenceno-1,2-diamina 1C (18,3 g, 46,1 mmol) en 40 ml de 2-metoxietanol en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución acetato de formamidina (5,28 g, 50,7 mmol), se calentó la mezcla de reacción a 125°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 1,5 horas. Se eliminó el disolvente a vacío, se trituró el sólido resultante con éter etílico (Et_2O) y se secó a vacío proporcionando 13,3 g de un

sólido rosa como el compuesto del título 1D.

Ejemplo 1E

Ester 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico

Se disolvió el 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ol 1D (13,9 g, 47,8 mmol) en 100 ml de THF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (20,3 g, 47,8 mmol) y después se enfrió la disolución a 0°C. Se añadió lentamente a esta disolución hidruro de sodio (1,31 g, 54,9 mmol) (al 60% en aceite). Después de completar la adición, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadieron otros 500 mg de hidruro de sodio (al 60% en aceite) seguido de 3,50 g de N-fenil-bis(trifluoroemetanosulfonimida) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío y se suspendió el residuo resultante en DCM. Se añadió lentamente a esta disolución 1,0 ml de agua para descomponer el hidruro de sodio sin reaccionar. Se repartió posteriormente la mezcla entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se lavó de nuevo la capa de DCM con NaOH acuoso 0,1 N, seguido de salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$), se filtró y concentró a vacío

proporcionando 20,7 g de un sólido rosa como el compuesto del título 1E.

Ejemplo 1F

Ester terc-butílico del ácido {1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico.

Se disolvieron el éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E (15,0 g, 35,4 mmol) y éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico (14,2 g, 70,9 mmol) en 200 ml de dioxano en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución Cs_2CO_3 (16,2 g, 49,6 mmol), BINAP racémico (1,28 g, 2,12 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,29 g, 1,41 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante la noche. Se enfrió después la mezcla a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando una espuma naranja. Se cromatografió la espuma en gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (EtOAc)/DCM (1:5) a EtOAc/DCM (7:3), proporcionando 12,3 g del compuesto del título 1F en forma de un sólido amarillento.

Ejemplo 1G

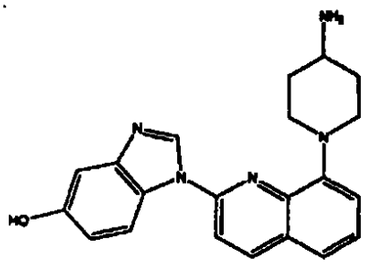
1-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina.

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico 1F (8,40 g, 17,7 mmol) en 50 ml de ácido trifluoroacético (TFA) en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos después de lo cual se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo. Se repartió el aceite entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se lavó de nuevo la capa de DCM con NaOH acuoso 0,1 N. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró proporcionando 5,85 g del compuesto 1 en forma de un sólido amarillo.

C.I. (Espectrometría de masas por ionización química) m/z 374 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,06 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,50 (s ancho, 2H).

Ejemplo 2

1-[8-(4-Aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol.

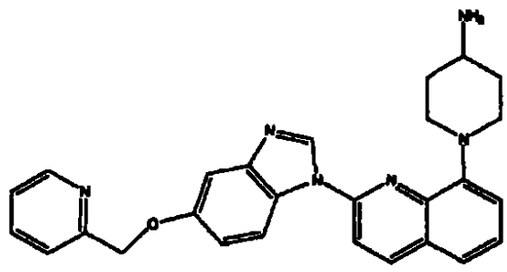


Se disolvió la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]-piperidin-4-ilamina 1 (500 mg, 1,10 mmol) en 10 ml de DCM en atmósfera de N_2. Se añadió a esta disolución tribromuro de boro (300 µl, 3,30 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadieron otros 200 µl de tribromuro de boro y se agitó la mezcla durante dos horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo picado y se ajustó el pH de la disolución resultante a 9 por cuidadosa adición de carbonato de sodio (Na_2CO_3). Se filtró la suspensión y se lavó el sólido con agua seguido de Et_2O y después se secó a vacío proporcionando el compuesto del título 2 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 360 [M + 1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 8,76 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,26 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J= 2,2, 8,9 Hz, 1H), 3,72 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 3

1-{2-[5-(Piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina



Ejemplo 3A

Ester terc-butílico del ácido {1-[2-(5-hidroxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico.

Se disolvió el 1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol 2 (460 mg, 1,30 mmol) en 5 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución dicarbonato de di-terc-butilo (279 mg, 1,30 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido amarillo. Se cromatografió el sólido sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con EtOAc, proporcionando 273 mg del compuesto del título 3A en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 3B

Ester terc-butílico del ácido (1-{2-[5-piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il)piperidin-4-il)carbámico.

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-hidroxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico 3A (73 mg, 0,16 mmol) en 1 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución bis(trimetil)sililamida de potasio (37 mg, 0,17 mmol) (95%) seguido de cloruro de 2-picolilo (25 µl, 0,17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se concentró la mezcla de reacción a vacío y después se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a vacío proporcionando un gel amarillo. Se cromatografió el gel sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM a DCM/MeOH (98:2) proporcionando 55 mg del compuesto del título 3B.

Ejemplo 3C

1-{2-[5-(Piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-piperidin-4-ilamina.

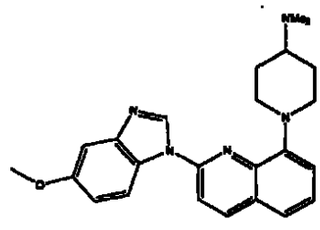
Se disolvió el éster terc-butílico del ácido (1-{2-[5-

piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il)piperidin-4-il)carbámico 3B (55 mg, 0,094 mmol) en 1 ml de TFA en atmósfera de N_2 seco y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío proporcionando un aceite que se repartió posteriormente entre NaOH acuoso 0,1 N y DCM. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 38,9 mg de una película amarilla como el compuesto del título 3.

C.I. m/z 451 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,42 (dd, J= 1,5, 8,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,57 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,40 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 2,92 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (s ancho, 2H).

Ejemplo 4

{1-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina.



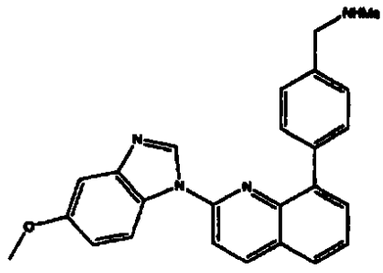
Se disolvió la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-

il]piperidin-4-ilamina 1 (160 mg, 0,43 mmol) en 2 ml de cloroformo en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución 50 μl de formaldehído acuoso al 37% y 100 μl de ácido fórmico, se calentó posteriormente la mezcla de reacción a 65°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 4 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido naranja como el compuesto del título 4.

C.I. m/z 402 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,42 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,05 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 1,99 (m, 4H).

Ejemplo 5

{4-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}metilamina



Ejemplo 5A

4-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]benzaldehído.

Se disolvió el éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E (265 mg, 0,630 mmol) en 3 ml de dioxano en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución ácido 4-formilbencenoborónico (145 mg, 0,940 mmol), fosfato de potasio (267 mg, 1,26 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (36 mg, 0,032 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 105°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante la noche. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó entonces la capa de DCM con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido amarillo como el compuesto del título 5A, con el que se continuó sin más purificación.

Ejemplo 5B

{4-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}metilamina

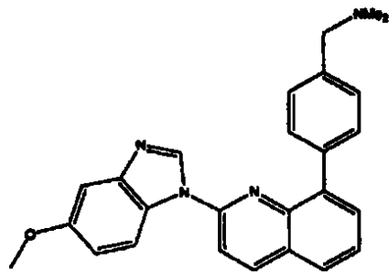
Se disolvió el 4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]benzaldehído 5A (120 mg, 0,32 mmol) en 2 ml de metanol en

atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución 800 µl de una disolución 2,0 M de metilamina en metanol y después se añadió gota a gota ácido acético (AcOH) hasta que el pH de la disolución fue de aproximadamente 5. Se añadió a esta disolución cianoborohidruro de sodio (42 mg, 0,64 mmol) ($NaCNBH_3$) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió posteriormente entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se lavó de nuevo la capa de DCM con NaOH acuoso 0,1 N y después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 220 mg de un residuo verde. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente DCM/MeOH (5/95) a DCM/MeOH (15/85) a DCM/MeOH/NH_4OH (15/84,5/0,5) proporcionando 50 mg de un sólido blanco del compuesto del título 5.

C.I. m/z 395 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,29 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,44 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J= 2,3, 8,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s ancho, 1H).

Ejemplo 6

{4-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}dimetilamina

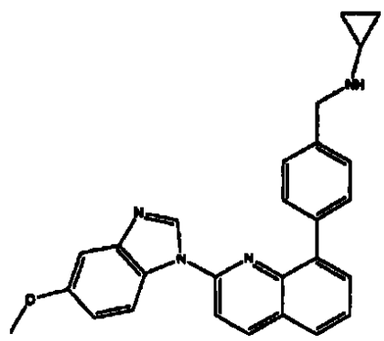


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 5, con la excepción de que se utilizó dimetilamina 2,0 M en metanol en lugar de metilamina 2,0 M en metanol del ejemplo 5B para proporcionar el compuesto del título 6 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 409 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,25 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J= 2,3, 8,9, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,35 (s, 6H).

Ejemplo 7

Ciclopropil-{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}amina



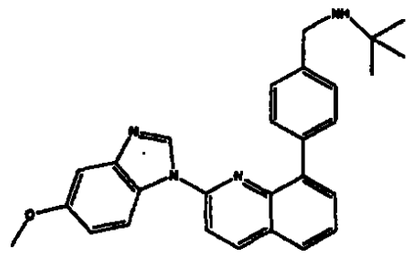
Se disolvió el 4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]benzaldehído 5A (50 mg, 0,13 mmol) en 500 µl de dicloroetano (DCE) en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución 80 µl de AcOH, ciclopropamina (50 µl, 0,65 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio ($NaHB(OAc)_3$) (42 mg, 0,20 mmmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se añadieron otros 20 µl de ciclopropilamina y 20 mg de $NaHB(OAc)_3$ y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre NaOH acuoso 0,1 N y DCM. Se lavó de nuevo la capa de DCM con NaOH acuoso 0,1 N y después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 60 mg del compuesto del título 7 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 421 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,75 (dd, J= 2,3, 8,9,

1H), 3,97 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,95 (s ancho, 1H), 0,49 (m, 4H).

Ejemplo 8

terc-Butil-{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}amina

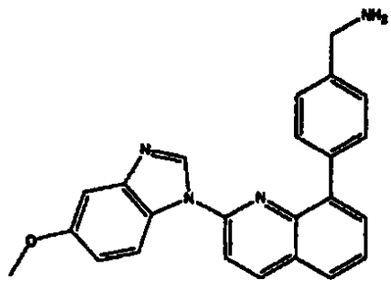


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 7, con la excepción de que se utilizó terc-butilamina en lugar de ciclopropilamina para proporcionar el compuesto del título 8 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 437 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,33 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,49 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, J= 2,3, 8,9, 1H), 3,86 (s, 5H), 1,24 (s, 9H).

Ejemplo 9

4-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencilamina

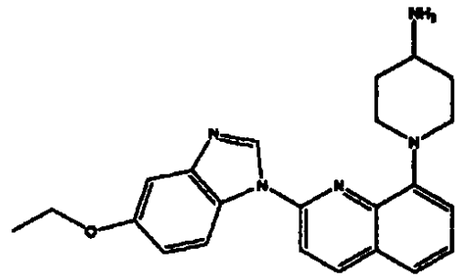


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, con la excepción de que se utilizó acetato de amonio en lugar de metilamina 2,0 M en metanol del ejemplo 5B para proporcionar un sólido amarillo. Se cromatografió el sólido sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (5/95) a DCM/MeOH (15/85) a DCM/MeOH/NH_4OH (15/94,5/0,5) proporcionando el compuesto del título 9 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 381 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,35 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,84 (m ,1H), 7,78 (dd, J= 1,5, 7,3 Hz, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,46 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,78 (s ancho, 2H).

Ejemplo 10

1-[2-(5-Etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina

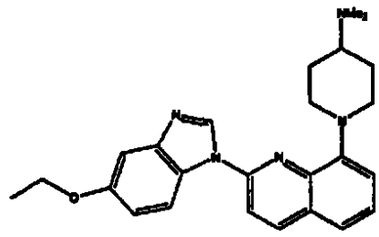


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 4-etoxi-2-nitroanilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 10 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 388 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,36 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,05 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,10 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,86 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,45 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 11

{1-[2-(5-Etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina

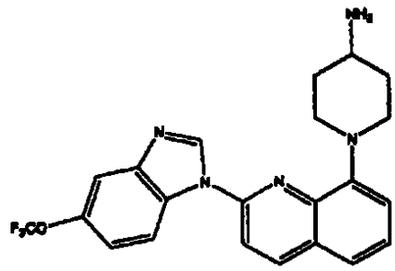


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 4, con la excepción de que se utilizó la 1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina 10 en lugar de la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina 1 para proporcionar el compuesto del título 11 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 416 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,39 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,05 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,10 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,00 (m, 4H), 1,46 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 12

1-[2-(5-Trifluorometoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina.

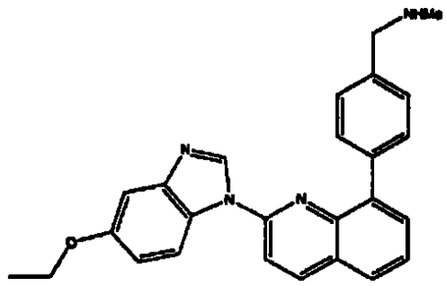


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 12 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 428 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,71 (s ancho, 2H).

Ejemplo 13

{4-[2-(5-Etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}metilamina.

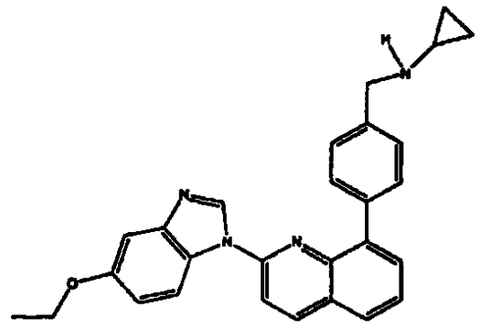


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 5, con la excepción de que se utilizó 4-etoxi-2-nitroanilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 13 en forma de un sólido marrón.

C.I. m/z 409 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,52 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,04 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,97 (s ancho, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,41 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 14

Ciclopropil-{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}amina

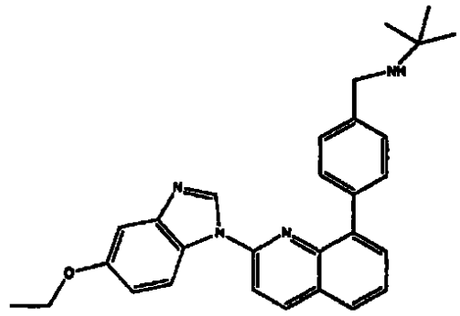


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 7, con la excepción de que se utilizó 4-etoxi-2-nitroanilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 14 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 435 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,76 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,06 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,93 (s ancho, 1H), 1,44 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 0,48 (m, 4H).

Ejemplo 15

terc-Butil-{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il-bencil}amina

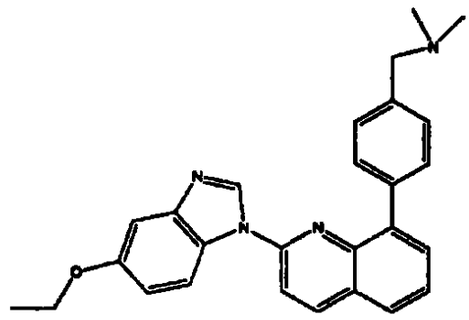


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 8, con la excepción de que se utilizó 4-etoxi-2-nitroanilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 15 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 451 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 10,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J= 1,3, 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,48 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,06 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,43 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 16

{4-[2-(5-Etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}dimetilamina

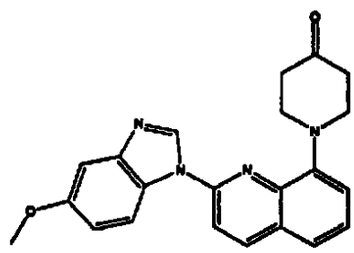


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 6, con la excepción de que se utilizó 4-etoxi-2-nitroanilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 16 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 423 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,31 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,42 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J= 2,4, 8,9 Hz, 1H), 4,06 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,41 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 17

1-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona

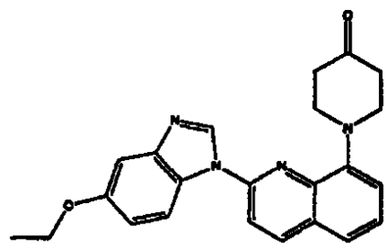


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 4-piperidona en lugar de éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico del ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título 17 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 373 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,72 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J= 1,3, 8,2 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,36 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 2,79 (m, 4H).

Ejemplo 18

1-[2-(5-Etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona



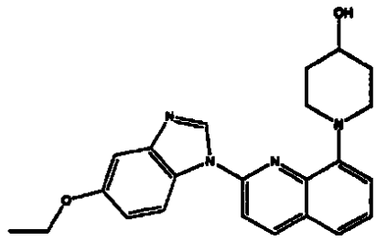
Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el

ejemplo 17, con la excepción de que se utilizó 4-etoxi-2-nitroanilina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 18 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 387 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 1,3, 8,1, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,99 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,07 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 1,42 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 19

1-[2-(5-Etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol



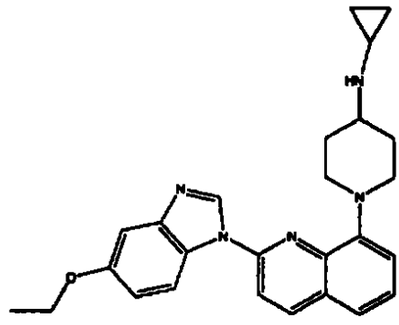
Se disolvió la 1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona 18 (140 mg, 0,36 mmol) en 1,5 ml de metanol en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución borohidruro de sodio ($NaBH_4$) (14 mg, 0,36 mmol) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró después la mezcla de reacción a vacío y se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó entonces la capa

de DCM con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando una espuma verde. Se cromatografió la espuma sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (1/99) a MeOH/DCM (4/96) proporcionando el compuesto del título 19 en forma de una espuma amarilla,

C.I. m/z 389 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,39 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,3, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,13 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,46 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 20

Ciclopropil-{1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}amina.

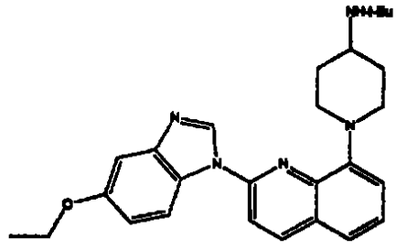


Se disolvió la 1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona 18 (130 mg, 0,340 mmol) en 1,5 ml de DCE

en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución ciclopropilamina (110 µl, 1,70 mmol) y 200 µl de AcOH y se agitó la disolución durante 10 minutos. Se añadió a esta disolución $NaHB(OAc)_3$ (107 mg, 0,50 mmol) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 5 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se lavó de nuevo la capa de DCM con NaOH acuoso 0,1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 150 mg de una espuma verde. Se cromatografió la espuma sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (2/99) a MeOH/DCM (4/96) proporcionando el compuesto del título 20 en forma de un sólido amarillo. C.I. m/z 428 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,38 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J= 2,5, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,13 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,91 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,46 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 0,43 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

Ejemplo 21

terc-Butil-{1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]-piperidin-4-il}amina

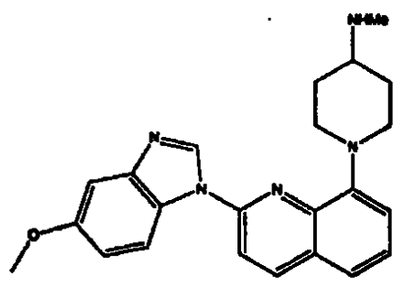


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 20, con la excepción de que se utilizó terc-butilamina en lugar de ciclopropilamina para proporcionar el compuesto del título 21 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 444 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,35 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,08 (dd, J= 2,5, 8,91 Hz, 1H), 4,13 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,47 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,17 (s, 9H).

Ejemplo 22

{1-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}metilamina



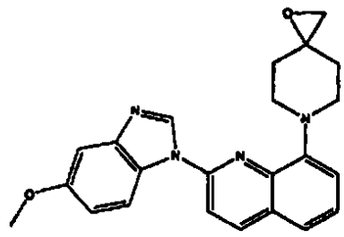
Se disolvió la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona 17 (200 mg, 0,540 mmol) en 2 ml de MeOH en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución 1,34 ml de una disolución 2,0 M de metilamina en metanol y después se añadió AcOH hasta que el pH de la disolución fue de aproximadamente 5. Se añadió a esta disolución $NaCNBH_3$ al 95% (93 mg, 0,540 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió posteriormente entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se lavó de nuevo la capa de DCM con NaOH acuoso 0,1 N y después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando una espuma verde. Se cromatografió la espuma sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente MeOH/DCM (5/95) a MeOH/DCM (10/90) a MeOH/DCM/NH_4OH (10/89/1) proporcionando el compuesto 22 en forma de un sólido verde.

C.I. m/z 388 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,38 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,75 (s ancho, 1H).

Ejemplo 23

2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)-8-(1-oxa-6-aza-

espiro[2.5]oct-6-il)quinolina



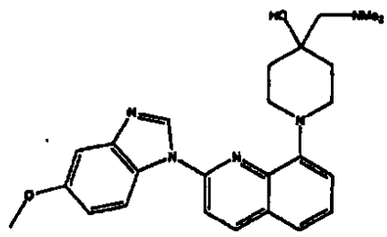
Se disolvió yoduro de trimetilsulfonio (326 mg, 1,60 mmol) en 6 ml de dimetilsulfóxido anhidro (DMSO) en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución hidruro de sodio (67,7 mg, 1,7 mmol) (al 60% en aceite) y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a esta disolución una disolución de la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona 17 (450 mg, 1,21 mmol) en 4 ml de DMSO anhidro y se agitó posteriormente la mezcla de reacción durante la anoche a temperatura ambiente. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre EtOAc y agua. Se lavó la capa de EtOAc otras 3 veces con agua y después con salmuera. Se secó la capa de EtOAc sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionado una espuma amarilla como el compuesto del título 23.

C.I. m/z 387 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,39 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,34 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,06 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68 (m, 2H),

3,41 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Ejemplo 24

4-Dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol.



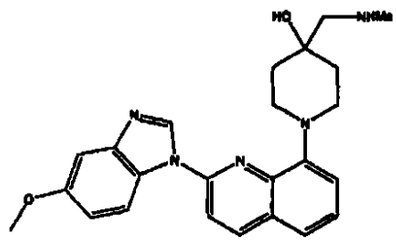
Se suspendieron la 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)-8-(1-oxa-6-aza-espiro[2.5]oct-6-il)quinolina 23 (250 mg, 0,647 mmol) y 2 ml de dimetilamina 2,0 M en THF en 2 ml de metanol en un vial a presión. Se tapó el vial, se calentó a 65°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío proporcionando un sólido amarillo. Se cromatografió el sólido sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (10/90) a MeOH/DCM/NH_4OH (10/89/1) proporcionando 160 mg del compuesto del título 24 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 432 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,39 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,01 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,42 (s, 8H), 2,00 (m, 2H), 1,90 (s ancho, 1H),

1,79 (m, 2H).

Ejemplo 25

1-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]-4-metilaminometilpiperidin-4-ol

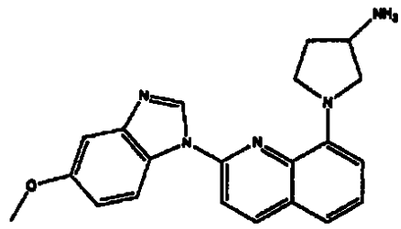


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado en el ejemplo 24, excepto porque se utilizó metilamina 2,0 M en metanol en lugar de dimetilamina 2,0 M en THF para proporcionar el compuesto del título 25.

C.I. m/z 418 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).

Ejemplo 26

4-Aminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)-quinolin-8-il]piperidin-4-ol.

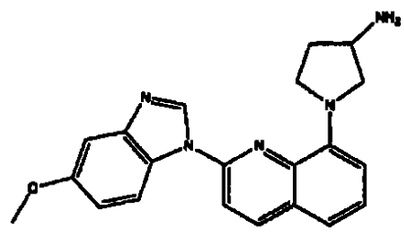


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado en el ejemplo 24, excepto porque se utilizó hidróxido de amonio en lugar de dimetilamina 2,0 M en THF, y el disolvente fue THF en lugar de metanol, para proporcionar el compuesto del título 26.

C.I. m/z 404 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,66 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,01 (dd, J= 2,3, 8,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,79 (m, 2H).

Ejemplo 27

1-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]pirrolidin-3-ilamina.



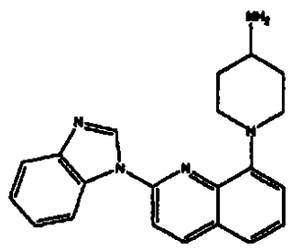
Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado en el

ejemplo 1, excepto porque se utilizó (+/-)3-(t-butoxicarbonilamino)pirrolidina en lugar de éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico del ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título 27 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 360 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,23 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,92 (s ancho, 2H), 1,82 (m, 1H).

Ejemplo 28

1-(2-Benzoimidazol-1-ilquinolin-8-il)piperidin-4-ilamina.



Ejemplo 28A

8-Benciloxiquinolin-2-ilamina

Se disolvió 2-amino-8-hidroxiquinolina (20,0 g, 122 mmol) em

50 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C, después de lo cual se añadió lentamente hidruro de sodio (4,89 g, 122 mmol) (al 60% en aceite) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añadió a esta disolución bromuro de bencilo (14,5 ml, 122 mmol) y se calentó posteriormente la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se filtró entonces la mezcla de reacción y se lavó el sólido resultante con Et_2O y después se secó a vacío proporcionando 29,4 g del compuesto del título 28A en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 28B

(8-Benciloxiquinolin-2-il)-(2-nitrofenil)amina.

Se disolvieron la 8-benciloxiquinolin-2-ilamina 28A (3,50 g, 14,0 mmol) y 1-bromo-2-nitrobenceno (3,20 g, 15,4 mmol) en 70 ml de dioxano en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución Cs_2CO_3 (18,3 g, 56,0 mmol), BINAP racémico (1,00 g, 1,68 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (513 mg, 0,560 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C y se hizo reaccionar a esa temperatura durante la noche. Se enfrió entonces la mezcla a temperatura ambiente, se concentró a vacío, se trató con DCM, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido rojo. Se cromatografió el

sólido sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con DCM, proporcionando 5,16 g del compuesto del título 28B en forma de un sólido naranja.

Ejemplo 28C

2-(2-Aminofenilamino)quinolin-8-ol.

Se suspendió la (8-benciloxiquinolin-2-il)-(2-nitrofenil)amina 28B (5,16 g, 13,9 mmol) en 60 ml de EtOH en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución formiato de amonio (17,5 g, 278 mmol) y 550 mg de hidróxido de paladio sobre carbono al 20%. Se calentó la mezcla de reacción a 78°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambente y se filtró a través de Celite™. Se lavo el Celite™ con etanol, se combinaron los filtrados y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título 28C que se llevó posteriormente en bruto a la siguiente etapa.

Ejemplo 28D

1-(2-Benzoimidazol-1-ilquinolin-8-il)piperidin-4-ilamina

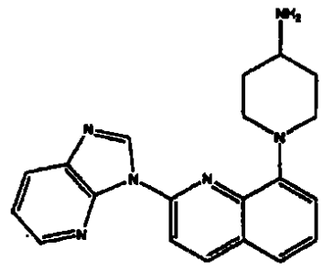
Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó el 2-(2-aminofenilamino)quinolin-8-ol 28C en lugar del 2-(5-

metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ol 1D del ejemplo 1E para proporcionar el compuesto del título 28.

C.I. m/z 344 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,31 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,71 (d, J= 8,7, 1H), 7,36-7,49 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,28 (s ancho, 2H).

Ejemplo 29

1-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-ilquinolin-8-il)piperidin-4-ilamina



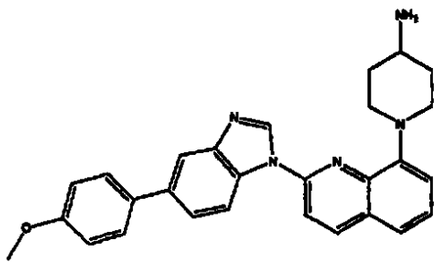
Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado para el ejemplo 28, con la excepción de que se utilizó 2-cloro-3-nitropiridina en lugar de 1-bromo-2-nitrobenceno del ejemplo 28B para proporcionar el compuesto del título 29.

C.I. m/z 345 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 9,36 (s, 1H), 9,00 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, J= 1,4, 4,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J= 8,9, 1H), 8,15 (dd, J= 1,4, 8,1 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (dd, J= 4,8, 8,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, J= 1,7, 7,1 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (s

ancho, 2H), 1,88 (m, 2H).

Ejemplo 30

1-{2-[5-(4-Metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina



Ejemplo 30A

4'-Metoxi-3-nitrobifenil-4-ilamina

Se añadieron ácido 4-metoxifenilborónico (1,69 g, 11,1 mmol), 4-bromo-2-nitroanilina (2,18 g, 10,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (580 mg, 0,502 mmol) y Na_2CO_3 (6,00 g, 56,6 mmol) en atmósfera de N_2 seco a una disolución de 30 ml de agua y 40 ml de dioxano. Se calentó posteriormente la mezcla de reacción a 80°C y se agitó a esa temperatura durante la noche. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre DCM y agua. Se lavó la capa de DCM con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente que va de

DCM/hexanos (1:1) a DCM, proporcionando 2,38 g del compuesto del título 30A.

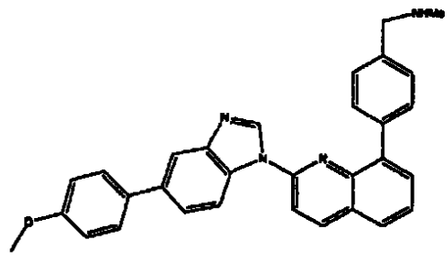
Ejemplo 30B

1-{2-[5-(4-Metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina.

Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 1, excepto porque se utilizó 4'-metoxi-3-nitrobifenil-4-ilamina en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 30. C.I. m/z 450 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 8,43 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (dd, J= 1,3, 5,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J= 2,1, 6,9 Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,88 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,77 (s ancho, 2H).

Ejemplo 31

(4-{2-[5-(4-Metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)metilamina.

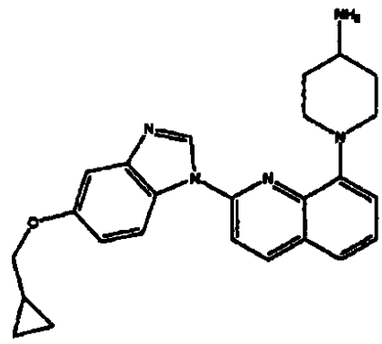


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó la 4'-metoxi-3-nitrobifenil-4-ilamina 30A en lugar de la 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 31.

C.I. m/z 471 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,27 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 1,5, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,47-7,57 (m, 5H), 7,31 (dd, J= 1,7, 8,5 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,87 (s ancho, 1H), 2,55 (s, 3H).

Ejemplo 32

1-[2-(5-Ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina.



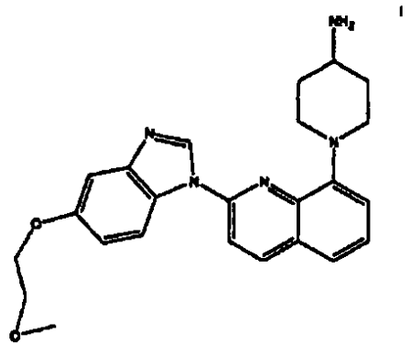
Se disolvió el éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-hidroxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico 3A (200 mg, 0,435 mmol) en 1,5 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución Cs_2CO_3 (170 mg, 0,520 mmol) seguido de bromuro de ciclopropilmetano (46 µl, 0,48 mmol). Se calentó posteriormente la mezcla de reacción a 65°C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. Se lavó la capa de EtOAc otras 4 veces con agua y después con salmuera. Se secó entonces el EtOAc sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío y se cromatografió el aceite verde resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM (2:98) proporcionando un aceite verde. Se disolvió el aceite en 1,5 ml de TFA en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de lo cual se concentró a vacío y se repartió el residuo resultante entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se lavó entonces

la capa de DCM con salmuera básica (pH =10), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 118 mg del compuesto del título 32 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 414 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,30 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,09 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 3,87 (m, 4H), 2,87 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,56 (s ancho, 2H), 1,32 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,39 (m, 2H).

Ejemplo 33

1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina.



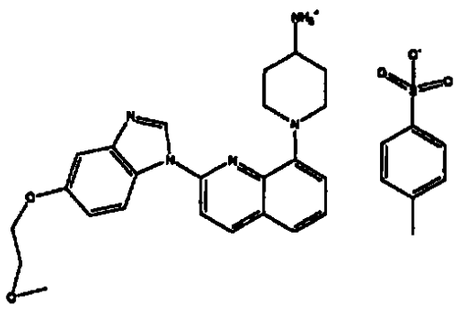
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 1, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-

metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título 33.

C.I. m/z 418 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,40 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (dd, J= 2,5, 8,7, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,89 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (s ancho, 2H).

Ejemplo 33A

Sal para-toluenosulfonato de 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina



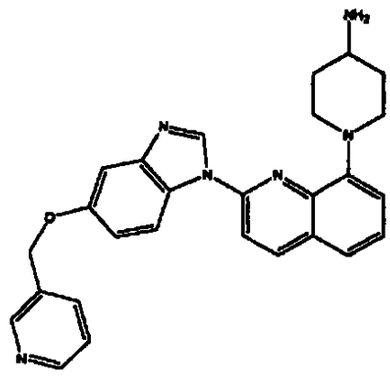
Se disolvió la 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 33 (15,13 g, 36,2 mmol) en 93 ml de EtOH y se calentó la reacción a reflujo en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución ácido para-toluenosulfónico monohidrato (6,89 g, 36,2 mmol), que se

agitó después a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtrado con EtOH y se secó a vacío proporcionando 18,46 g del compuesto del título 33A en forma de un sólido blanquecino.

RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,57 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 8,7, 1H), 7,68 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,33 (dd, J= 1,2, 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,17 (m, 3H), 4,18 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,06 (m, 2H).

Ejemplo 34

1-{2-[5-(Piridin-3-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina



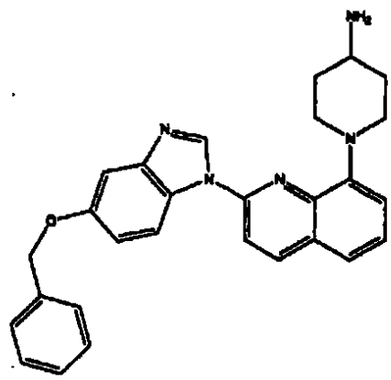
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 32, excepto porque se utilizó clorhidrato de cloruro

de 3-picolilo en lugar de bromuro de ciclopropilmetano del ejemplo 32 y se duplicaron los equivalentes de Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título 34.

C.I. m/z 451 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,73 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (dd, J= 1,4, 5,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 8,7, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,41 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 2,91 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,61 (s ancho, 2H).

Ejemplo 35

1-[2-(5-Benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilàmina

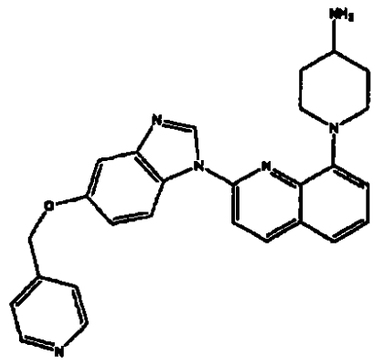


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 32, excepto porque se utilizó bromuro de bencilo en lugar de bromuro de ciclopropilmetano del ejemplo 35.

C.I. m/z 450 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,42 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,37-7,51 (m, 7H), 7,33 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,40 (s ancho, 2H).

Ejemplo 36

1-{2-[5-(Piridin-4-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina



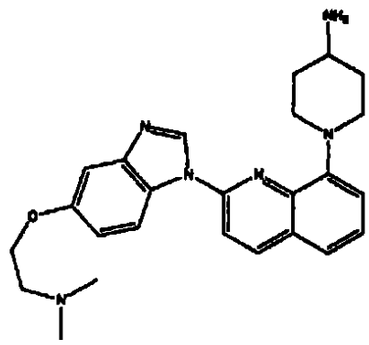
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 32, excepto porque se utilizó la sal clorhidrato de cloruro de 4-picolilo en lugar de bromuro de ciclopropilmetano y se duplicó el número de equivalentes de Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título 36.

C.I. m/z 451 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (m, 2H), 8,44 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,41 (d, J= 6,0 Hz, 2H),

7,37 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (dd, J= 2,3, 9,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (s ancho, 2H).

Ejemplo 37

1-{2-[5-(2-Dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina

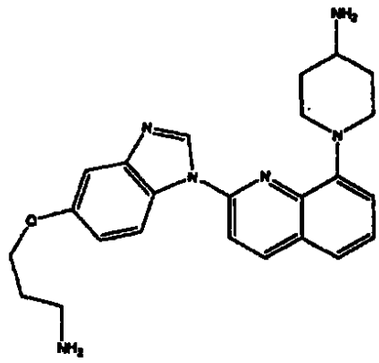


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 32, excepto porque se utilizó la sal clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetilo en lugar de bromuro de ciclopropilmetano y se duplicó el número de equivalentes de Cs_2CO_3, para proporcionar el compuesto del título 37.

C.I. m/z 431 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,45 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,72-3,88 (m, 4H), 2,90 (m, 3H), 1,78-2,10 (m, 12H).

Ejemplo 38

1-{2-[5-(3-Aminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina



Ejemplo 38A

Ester terc-butílico del ácido [1-(2-{5-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)propoxi]benzoimidazol-1-il}quinolin-8-il)piperidin-4-il]carbámico

Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 32, excepto porque se utilizó N-(3-bromopropil)ftalimida en lugar de bromuro de ciclopropilmetano y el intermedio éster carbamato terc-butílico no se sometió a corte mediado por TFA, para proporcionar el compuesto del título 38A en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 38B

Ester terc-butílico del ácido (1-{2-[5-(3-

aminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)carbámico.

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido [1-(2-{5-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)propoxi]benzoimidazol-1-il}quinolin-8-il)piperidin-4-il]carbámico 38A (200 mg, 0,31 mmol) en 1 ml de EtOH en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución 50 μl de hidrazina y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró entonces la mezcla de reacción, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH/NH_4OH (89/10/1) proporcionando 120 mg del compuesto del título 38B en forma de una película amarilla.

Ejemplo 38C

1-{2-[5-(3-Aminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina

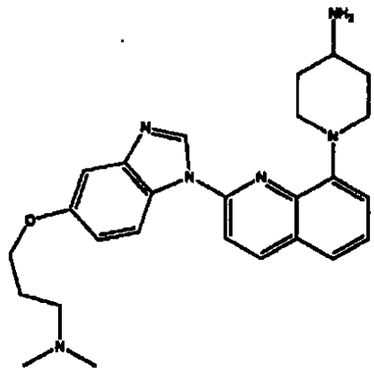
Se disolvió el éster terc-butílico del ácido (1-{2-[5-(3-aminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)carbámico 38B (175 mg, 0,42 mmol) en una disolución de 0,5 ml de TFA y 0,5 ml de DCM en atmósfera de N_2 seco y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió posteriormente entre DCM y NaOH acuoso 1 N. Se secó la capa de DCM sobre $MgSO_4$, se

filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título 38 en forma de un sólido verde claro.

C.I. m/z 417 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,36 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,31 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,12 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 3,87 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,54 (s ancho, 4H).

Ejemplo 39

1-{2-[5-(3-Dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina



Se disolvió el éster terc-butílico del ácido (1-{2-[5-(3-aminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)carbámico 38B (120 mg, 0,288 mmol) en una disolución enfriada (0°C) de 1,0 ml de acetonitrilo (ACN) y 0,5 ml de formaldehído (al 37% en peso en agua) en atmósfera de N_2

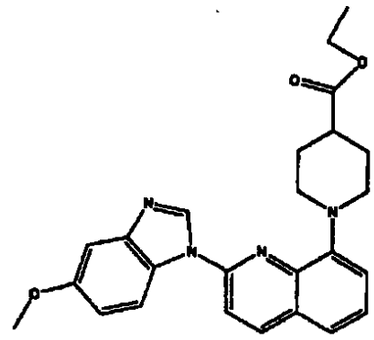
seco. Se añadió a esta disolución $NaCNBH_3$ (72 mg, 1,2 mmol) y se agitó la disolución durante 30 minutos, después de lo cual se añadieron 200 µl de AcOH. Se calentó posteriormente la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió entre NaOH acuoso 0,1 N y DCM. Se lavó la capa acuosa otras 3 veces con DCM. Los extractos de DCM se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a vacío proporcionando una película verde. Se purificó la película utilizando cromatografía de gel de sílice ultrarrápido eluyendo con DCM/MeOH/NH_4OH (89,9/10/0,1) proporcionando 70 mg del producto terc-butilcarbonil-protegido. Se disolvió el residuo en una disolución de 1 ml de TFA y ml de de DCM en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, después de lo cual se concentró a vacío y se repartió entre DCM y NaOH acuoso 1 N. Se lavó la capa acuosa otras 2 veces con DCM. Los extractos de DCM se combinaron y secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando una película amarilla. Se purificó la película utilizando cromatografía de gel de sílice ultrarrápido eluyendo con DCM/MeOH/NH_4OH (84,9/15/0,1), proporcionando 30 mg del compuesto del título 39 en forma de una película amarilla.

C.I. m/z 445 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,58 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J= 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=

2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,71-2,84 (m, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,79 (m, 2H).

Ejemplo 40

Ester etílico del ácido 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-carboxílico.



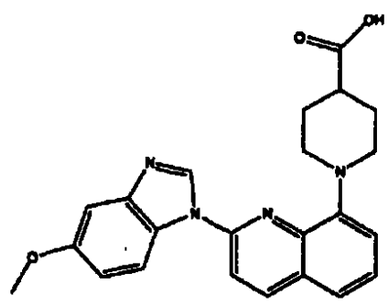
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 1, excepto porque se utilizó isonipecolato de etilo en lugar de éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico del ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título 40 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 431 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,40 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,08 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,18 (q, J= 7,5, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,29 (t,

J= 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 41

Acido 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-carboxílico.



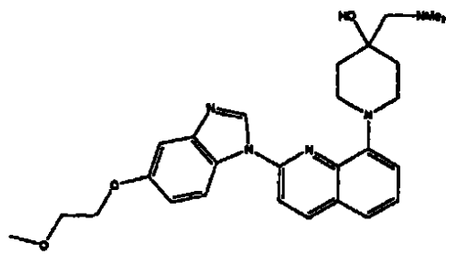
Se disolvió el éster etílico del ácido 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-carboxílico 40 (28 mg, 0,065 mmol) en 1 ml de etanol (EtOH). Se añadió a esta disolución 1 ml de NaOH acuoso 1 N y se calentó posteriormente la mezcla a 60°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se repartió entre ácido cítrico acuoso al 10% y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica de nuevo con ácido cítrico acuoso al 10% y después otras tres veces con agua. Se secó la capa de acetato de etilo sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró proporcionando 7 mg del compuesto del título 41 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 403 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,73 (d,

J= 9,2 Hz, 1H), 8,40 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 2,4, 9,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,08 (m, 4H).

Ejemplo 42

4-Dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol.



Ejemplo 42A

5-(2-Metoxietoxi)-2-nitrofenilamina

Se disolvió 4-amino-3-nitrofenol (58,53 g, 379,7 mmol) en 600 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco y se agitó mecánicamente la disolución. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió a esta mezcla Cs_2CO_3 (177,4 g, 455,7 mmol), yoduro de sodio (5,7 g, 37,9 mmol) y éter 2-bromoetilmetílico (39,3 ml, 417,7 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla de

reacción sobre 6 l de agua. Se recogió el precipitado mediante filtración con succión. Se recogió el precipitado húmedo en tolueno y después se concentró a vacío para eliminar el agua. Finalmente, se recristalizó el sólido con 2-propanol proporcionando 57,93 g de 5-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenilamina, compuesto 42A, en forma de un sólido naranja. Se obtuvo también una segunda recogida de 12,5 g del compuesto 42A.

Ejemplo 42B

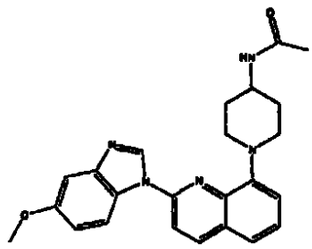
4-Dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol.

Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 24, excepto porque se utilizó 5-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenilamina 42A en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 42 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 476 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,55 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,27 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J= 2,5, 9,0, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,38 (s, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Ejemplo 43

N-{1-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}acetamida.



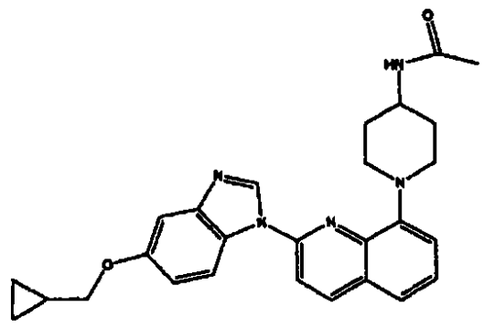
Se disolvieron la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina 1 (100 mg, 0,268 mmol) y cianato de sodio (35 mg, 0,536 mmol) en 1 ml de AcOH en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción a vacío y se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró proporcionando una espuma amarilla que se cromatografió sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/NH_4OH/DCM (2/0,2/97,8) proporcionando el compuesto del título 43.

C.I. m/z 416 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J= 2,5, 9,0 Hz, 1H), 5,64 (d ancho, J= 8,3 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,02 (s,

3H), 1,88 (m, 2H).

Ejemplo 44

N-{1-[2-(5-Ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}acetamida

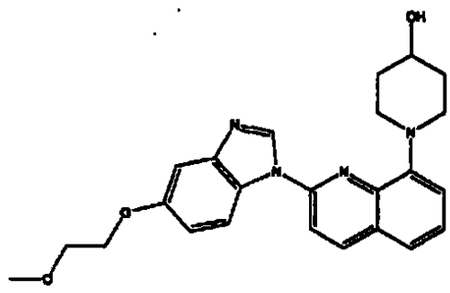


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 43, excepto porque se utilizó la 1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina 32 en lugar de la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina 1 para proporcionar el compuesto del título 44 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 456 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,33 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,28 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (dd, J= 1,5, 8,7, 1H), 5,63 (d ancho, J= 8,3 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,88 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 3,85 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 0,67 (m, 2H), 0,38 (m, 2H).

Ejemplo 45

1-{2-[5-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol.

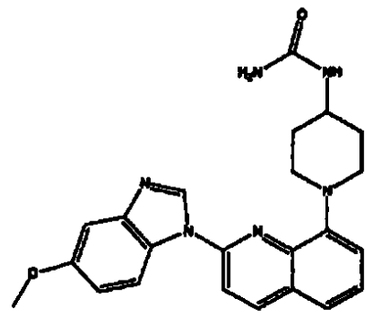


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 19, excepto porque se utilizó la 5-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenilamina 42A en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 45 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 419 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,47 (d ancho, J= 3,3 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).

Ejemplo 46

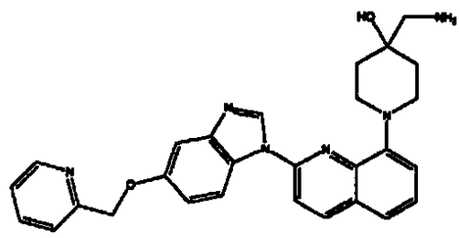
{1-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}urea.



Se disolvió la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina 1 (150 mg, 0,402 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (78 mg, 0,48 mmol) en 1 ml de THF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió entonces 1,0 ml de hidróxido de amonio (NH_4OH) concentrado a la mezcla de reacción, que se agitó después durante la noche. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre DCM y agua. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM (5/95) proporcionando 15 mg del compuesto del título 46 en forma de un sólido blanco. C.I. m/z 417 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,59 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 7,85 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,53 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,83 (m, 2H).

Ejemplo 47

4-Aminometil-1-{2-[5-piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol.



Ejemplo 47A

2-Nitro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamina.

Se añadieron 4-amino-3-nitrofenol (5,00 g, 32,4 mmol), Cs_2CO_3 (22,8 g, 70 mmol), yoduro de sodio (476 mg, 3,20 mmol) y clorhidrato de cloruro de 2-picolilo (11,2 g, 35 mmol) a 20 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió entonces la mezcla de reacción sobre agua. Se recogió el precipitado por filtración con succión. Se repartió el precipitado entre DCM y NaOH 1,0 N acuoso. Se lavó la capa orgánica otras 2 veces con NaOH acuoso 1 N para eliminar el fenol sin reaccionar. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a vacío proporcionando 7,7 g de un sólido rojo oscuro. Se cromatografió el sólido sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con EtOAc/DCM (20/80) proporcionando 3,7 g del

compuesto del título 47A en forma de un sólido naranja.

Ejemplo 47B

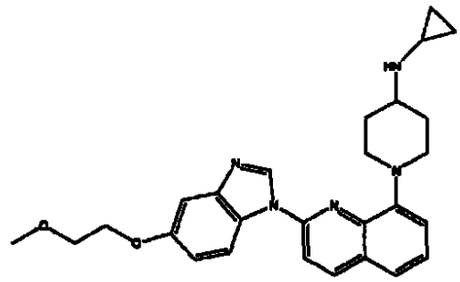
4-Aminometil-1-{2-[5-(piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol.

Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 26, excepto porque se utilizó la 2-nitro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamina 47A en lugar de la 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 47.

C.I. m/z 481 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,60 (dd, J= 0,8, 5,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,63 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,38 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,40 (s ancho, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,81 (m, 2H).

Ejemplo 48

Ciclopropil-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)amina

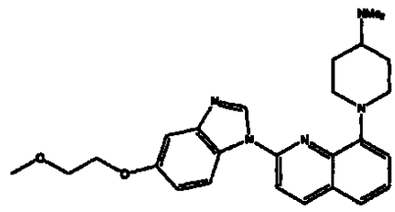


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 20, excepto porque se utilizó la 5-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenilamina 42A en lugar de la 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 48 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 458 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,40 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,88 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 0,47 (m, 2H).

Ejemplo 49

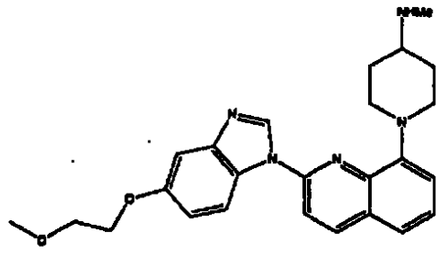
(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)dimetilamina.



Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 4, excepto porque se utilizó la 5-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenilamina 42A en lugar de la 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 49. C.I. m/z 446 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,35 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J= 2,5, 6,2 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 1,95 (m, 4H).

Ejemplo 50

(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metilamina.

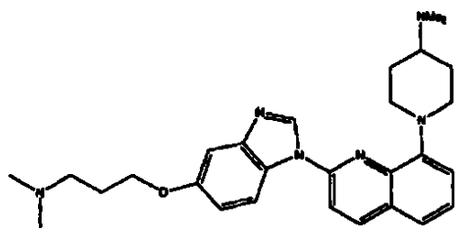


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el

ejemplo 22, excepto porque se utilizó 5-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenilamina 42A en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 50. C.I. m/z 432 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,37 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,31 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 3,0, 5,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,18 (s ancho, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Ejemplo 51

(1-{2-[5-(3-Dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)dimetilamina

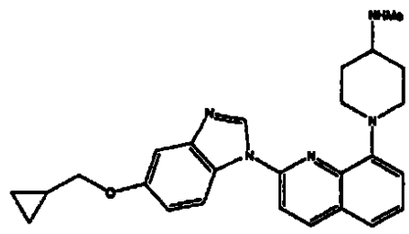


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 4, excepto porque se utilizó la 1-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 39 en lugar de la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina 1 para proporcionar el compuesto del título 51.

C.I. m/z 473 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,61 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,65 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 1,95 (m, 4H).

Ejemplo 52

{1-[2-(5-Ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}metilamina



Ejemplo 52A

4-Ciclopropilmetoxi-2-nitrofenilamina.

Se añadieron 4-amino-3-nitrofenol (13,3 g, 84,8 mmol), Cs_2CO_3 (33,2 g, 102 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (9,1 ml, 93,3 mmol) a 30 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua. Se recogió el precipitado mediante filtración con succión. Se repartió el precipitado entre DCM y NaOH acuoso 1,0 N. Se

lavó la capa orgánica otras 2 veces con NaOH acuoso 1 N para eliminar el fenol sin reaccionar. Se lavó entonces la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 18,6 g del compuesto del título 52A en forma de un sólido naranja.

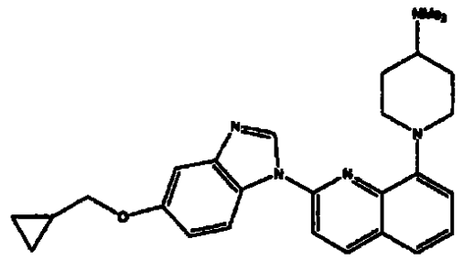
Ejemplo 52B

{1-[2-(5-Ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}metilamina.

Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 22, excepto porque se utilizó 4-ciclopropilmetoxi-2-nitrofenilamina 52A en lugar de 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 52. C.I. m/z 428 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,30 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 3,89 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,00 (s ancho, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 0,64 (m, 2H), 0,38 (m, 2H).

Ejemplo 53

{1-[2-(5-Ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina.

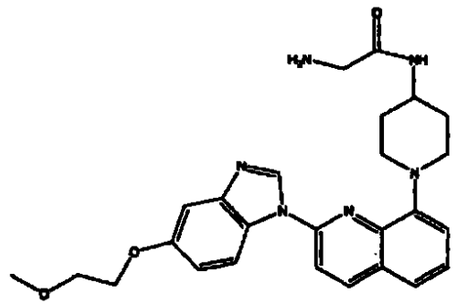


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 4, excepto porque se utilizó la {1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]pipeiridn-4-il}metilamina 52 en lugar de la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina 1 para proporcionar el compuesto del título 53.

C.I. m/z 442 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,38 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,31 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,09 (d, J= 2,3, 9,0 Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,89 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,44 (s, 6H), 2,06 (m, 4H), 1,30 (m, 1H), 0,68 (m, 2H), 0,39 (m, 2H).

Ejemplo 54

2-Amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)acetamida.



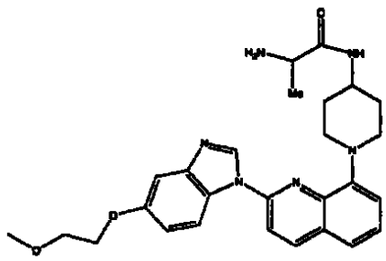
Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)glicina (105 mg, 0,600 mmol) en 3 ml de DCM en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta mezcla 1,1'-carbonildiimidazol (100 mg, 0,61 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a esta disolución 4-dimetilaminopiridina (8,0 mgm 0,065 mmol) y la 1-[2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 33 (170 mg, 0,408 mmol). Se agitó posteriormente la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se guardó la capa orgánica y se lavó de nuevo con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando una espuma amarilla. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM (3/97) proporcionando 182 mg de un residuo amarillo. Se disolvió el residuo en 0,5 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en atmósfera de N_2 seco. Se concentró posteriormente la

mezcla de reacción a vacío y se repartió entre NaOH acuoso 0,1 N. Se guardó la capa orgánica y se lavó de nuevo con NaOH acuoso 0,1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando una espuma amarilla. Se cromatografió la espuma sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (5/95) proporcionando 75 mg del compuesto del título 54, en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 475 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,31 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,38 (d ancho, J= 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,06 (d, J= 2,5, 9,2 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,74 (s ancho, 2H).

Ejemplo 55

-(S)-2-Amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)propionamida



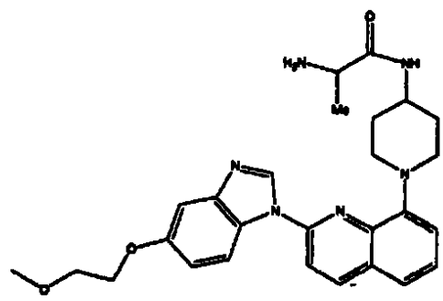
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 54, excepto porque se utilizó N-(terc-

butoxicarbonil)-L-alanina en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)glicina para proporcionar el compuesto del título 55 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 489 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,30 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J= 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,34 (d, J= 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 56

-(R)-2-Amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)propionamida

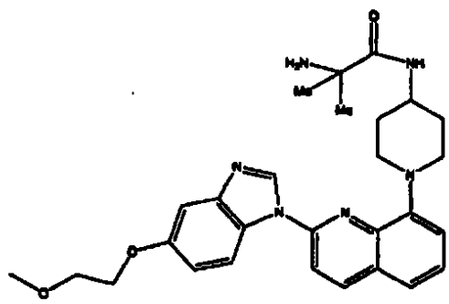


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 54, excepto porque se utilizó N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanina en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)glicina para proporcionar el compuesto del título 56 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 489 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,38 (d ancho, J= 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J= 2,1, 7,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (s ancho, 2H), 1,35 (d, J= 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 57

2-Amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)isobutiramida



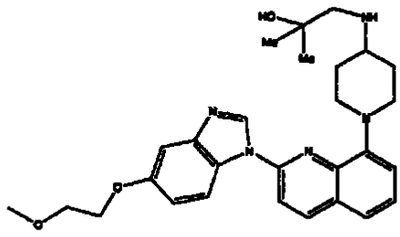
Se disolvieron N-(terc-butoxicarbonil)glicina (73 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de 1-3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (69 mg, 0,36 mmol) en 1 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron entonces trietilamina (167 μl, 1,24 mmol) y la 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 33 (146 mg, 0,35 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó posteriormente durante

la noche. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se guardó la capa orgánica y se lavó otras dos veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM a MeOH/DCM (2/98), proporcionando 30 mg de un residuo amarillo. Se disolvió el residuo en 0,25 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en atmósfera de N_2 seco. Se concentró posteriormente la mezcla de reacción a vacío y después se repartió entre NaOH acuoso 0,1 N. Se guardó la capa orgánica y se lavó de nuevo con NaOH acuoso 0,1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título 57 en forma de un residuo amarillo.

C.I. m/z 503 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 8,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,25 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 2,6, 9,1 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 58

1-(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol.



Ejemplo 58A

Ester etílico del ácido (1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamino)acético.

Se disolvieron éster etílico del ácido bromoacético (80 µl, 0,710 mmol), diisopropiletilamina (180 µl, 1,00 mmol) y la 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 33 (270 mg, 0,647 mmol) en 3 ml de DCM anhidro en atmósfera de N_2 seco, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se guardó la capa orgánica y se lavó secuencialmente con NaOH acuoso 0,1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un residuo amarillo. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM (2/98) proporcionando 220 mg del compuesto del título 58A.

Ejemplo 58B

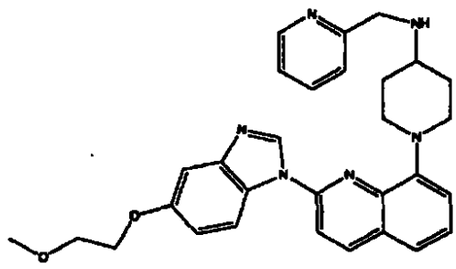
1-(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol.

Se disolvieron el éster etílico del ácido (1-[2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilaminoacético (110 mg, 0,218 mmol) 58A en 2 ml de THF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y después se añadieron 260 µl de una disolución de bromuro de metilmagnesio 1,0 M en THF. Se calentó lentamente a temperatura ambiente la mezcla de reacción y se agitó durante la noche. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se guardó la capa orgánica y se lavó de nuevo con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un residuo amarillo. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM/NH_4OH (2/97,0/0,1) proporcionando 20 mg del compuesto del título 58 en forma de un residuo amarillo.

C.I. m/z 490 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,35 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,12 (m ,1H), 4,21 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).

Ejemplo 59

(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina.

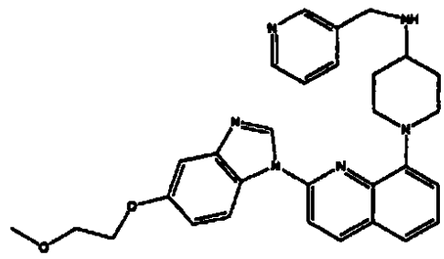


Se disolvieron la 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 33 (50 mg, 0,119 mmol) y piridin-2-carbaldehído (11 µl, 0,119 mmol) en una disolución de 2 ml de EtOH y 500 µl de DCE en atmósfera de N_2 seco. Se calentó posteriormente la mezcla de reacción a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió $NaBH_4$ (14 mg, 0,357 mmol). Se calentó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío y se repartió el residuo resultante entre DCM y NaOH acuoso 0,1 1 N. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 47 mg del compuesto del título 59 en forma de un residuo amarillo. C.I. m/z 509 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,39 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J=

2,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,88 (m, 3H).

Ejemplo 60

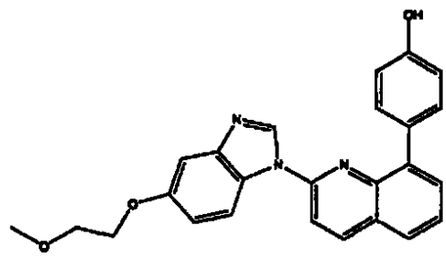
(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)piridin-3-ilmetilamina.



Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 59, excepto porque se utilizó piridin-3-carbaldehído en lugar de piridin-2-carbaldehído para proporcionar el compuesto del título 60 en forma de un residuo amarillo. C.I. m/z 509 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,59 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,50 (dd, J= 2,7, 5,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,12 (dd, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,75 (s ancho, 1H).

Ejemplo 61

4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol.



Ejemplo 61A

N-(2-Bromofenil)-3-fenilacrilamida.

Se disolvió 2-bromoanilina (48,41 g, 281,4 mmol) en 500 ml de DCM anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió piridina (45,5 ml, 563 mmol) y se enfrió la reacción posteriormente a 0°C, después de lo cual se añadió cloruro de cinamilo (46,9 g, 281,4 mmol). Se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con 300 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y después se extrajo ocn DCM. Se lavó la capa de DCM tres veces con $NaHSO_4$ acuoso al 10%, seguido de $NaHCO_3$ acuoso saturado y finalmente salmuera. Se secó entonces la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 85,08 g de un sólido marrón como el compuesto del título 61A.

Ejemplo 61B

8-Bromoquinolin-2-ol.

Se disolvió la N-(2-bromofenil)-3-fenilacrilamida 61A (85,0 g, 281,3 mmol) en 500 ml de clorobenceno en atmósfera de N_2 seco. Se añadió entonces tricloruro de aluminio (187,5 g, 1,40 mmol) a la disolución y se calentó la mezcla de reacción posteriormente a 90°C durante 3 horas, después de lo cual se elevó la temperatura a 120°C. Después de agitar durante 1 hora a 120°C, se añadieron otros 40 g de tricloruro de aluminio y se agitó la mezcla de reacción otra hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre una disolución de 2 l de agua con hielo y 1 l de DCM. Se lavó la capa de DCM con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un volumen de aproximadamente 100 ml. Se recogió el precipitado rosa, se lavó con hexanos y se secó, proporcionando 44,1 g del compuesto del título 61B.

Ejemplo 61C

Ester 8-bromoquinolin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico.

Se disolvieron el 8-bromoquinolin-2-ol 61B (24,4 g, 109 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (19 ml, 163 mmol) en 500 ml de DCM

anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (22,0 ml, 131 mmol) a la disolución. Después de completar la adición, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se inactivó entonces la mezcla de reacción con agua y se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso. Se lavó la capa de DCM cuatro veces con ácido cítrico acuoso al 10%, dos veces con $NaHCO_3$ acuoso y una vez con salmuera. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título 61C.

Ejemplo 61D

(8-Bromoquinolin-2-il)-[4-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenil]amina.

Se disolvieron el éster 8-bromoquinolin-2-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 61C (40,8 g, 114 mmol) y la 5-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenilamina 42A (25,2 g, 119 mmol) en 300 ml de tolueno en atmósfera de N_2. Se añadió a esta disolución Cs_2CO_3 (49,3 g, 151 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP) (3,91 g, 6,50 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,98 g, 2,16 mmol), se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se hizo reaccionar durante la noche a esta temperatura. Se enfrió la mezcla a

temperatura ambiente, se concentró a vacío, se trató con DCM, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido rojo. Se trituró el sólido con EtOAc y se secó a vacío proporcionando 22,0 g del compuesto del título 61D.

Ejemplo 61E

N^1-(8-Bromoquinolin-2-il)-4-(2-metoxietoxi)benceno-1,2-diamina.

Se suspendieron la (8-bromoquinolin-2-il)-[4-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenil]amina 61D (22,0 g, 52,6 mmol) en una disolución de 500 ml de EtOH y 100 ml de agua en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución heterogénea, cloruro de amonio (1,75 g, 63,1 mmol) y hierro en polvo (23,5 g, 421 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró y se concentró el filtrado a vacío. Se repartió la suspensión resultante entre DCM y agua. Se lavó entonces la capa de DCM otras dos veces con agua y una vez con salmuera. Se secó entonces la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 20,5 g del compuesto del título 61E. Se utilizó este material sin más purificación.

Ejemplo 61F

8-Bromo-2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolina.

Se disolvieron la N^1-(8-bromoquinolin-2-il)-4-(2-metoxietoxi)benceno-1,2-diamina 61E (20,5 g, 52,7 mmol) y acetato de formamidina (6,03 g, 58,0 mmol) en 150 ml de 2-metoxietanol en atmósfera de N_2 seco. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo y se agitó durante la noche. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente, lo que ocasionó que el producto precipitara. Se recogió el sólido rosa mediante filtración con succión, se lavó con 2-metoxietanol y después se secó a vacío proporcionando 16,1 g del compuesto del título 61F. Se concentró el filtrado a vacío y se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM a MeOH/DCM (1/99) proporcionando 4,40 g adicionales del compuesto del título 61F.

Ejemplo 61G

4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol.

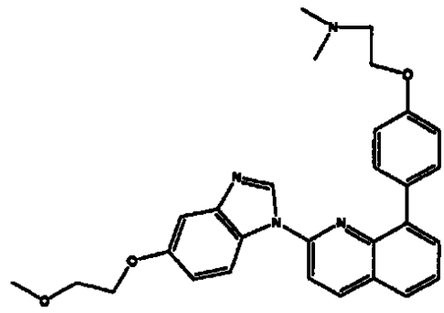
Se disolvió la 8-bromo-2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolina 61F (585 mg, 1,47 mmol) en 10 ml de dioxano en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución ácido 4-

hidroxifenilborónico (240 mg, 1,74 mmol), fosfato de potasio (620 mg, 2,92 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (85 mg, 0,074 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 105°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 48 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó entonces la capa de DCM con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un residuo amarillo. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM/NH_4OH (2/97,9/0,1) proporcionando 365 mg de una espuma blanca como el compuesto del título 61.

C.I. m/z 412 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,21 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,56 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,20 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 6,90 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,37 (s, 3H).

Ejemplo 62

[2-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenoxi)etil]dimetilamina.



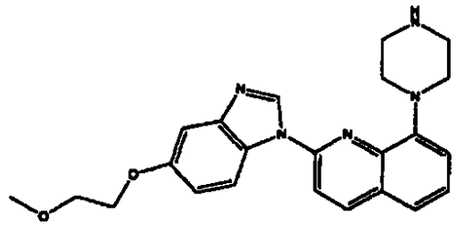
Se disolvió el 4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol 61 (100 mg, 0,243 mmol) en 600 µl de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron Cs_2CO_3 (237 mg, 0,729 mmol) y clorhidrato de (2-cloroetil)dimetilamino (39 mg, 267 mmol) a la mezcla de reacción. Se calentó la reacción a 80°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 3 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se lavó la capa de DCM otras dos veces con NaOH acuoso 0,1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 125 mg de un aceite marrón. Se disolvió el aceite en 1 ml de DCM, al que se añadieron 3,0 ml de una disolución de ácido clorhídrico 1 N (HCl) en éter etílico. Se recogió el precipitado, se lavó con éter, se disolvió en metanol y finalmente se concentró a vacío proporcionando 92 mg de la sal diclorhidrato del compuesto del título 62 en forma de un sólido marrón.

C.I. m/z 483 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 10,2 (s, 1H), 8,73 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J= 8,7 Hz,

1H), 8,07 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,34 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,04 (s, 6H).

Ejemplo 63

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazinilquinolina.



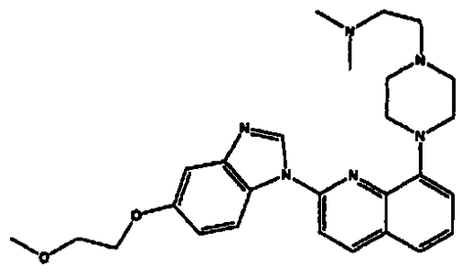
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 1, excepto porque se utilizó la 8-bromo-2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolina 61F en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E y 1-piperazincarboxilato de terc-butilo en lugar del éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico del ejemplo 1F, para proporcionar el compuesto 63 del título en forma de un sólido marrón.

C.I. m/z 404 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,41 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,34 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,13 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,80 (m, 2H),

3,46 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 3,25 (m, 4H).

Ejemplo 64

[2-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etil]dimetilamina.



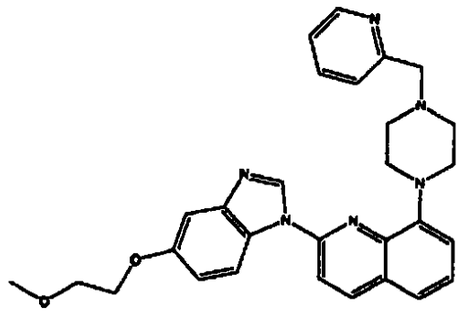
Se disolvieron la 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina 63 (100 mg, 0,248 mmol), clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetilo (53 mg, 0,37 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (130 µl, 0,743 mmol) en 1 ml de ACN en atmósfera de N_2 seco. Se calentó la mezcla de reacción a 82°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante la noche. Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se repartió entre DCM y NaOH acuoso 1 N. Se lavó de nuevo la capa de DCM con NaOH acuoso 1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un residuo marrón. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo primero con MeOH/DCM (5/95) para eliminar las impurezas menos polares y después con MeOH/DCM/NH_4OH (8/91,9/0,1) proporcionando el compuesto del

título 64.

C.I. m/z 475 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,44 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,27 (dm J = 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,46 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,30 (s, 6H).

Ejemplo 65

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-il)quinolina.



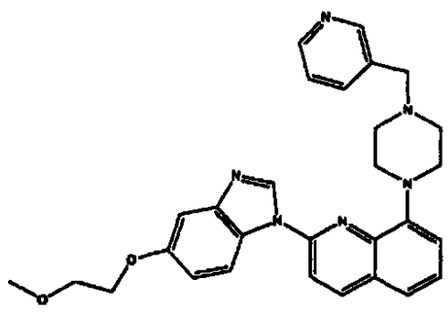
Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 64, excepto porque se utilizó clorhidrato de cloruro de 2-picolilo en lugar de clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetilo para proporcionar el compuesto del título 65 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 495 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,48

(m, 3H), 7,33 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 3,47-3,49 (m, 4H), 2,92 (m, 4H).

Ejemplo 66

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-piridin-3-ilmetilpiperazin-1-il)quinolina.

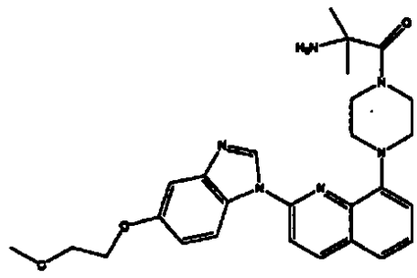


Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 64, excepto porque se utilizó clorhidrato de cloruro de 3-picolilo en lugar de clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetilo para proporcionar el compuesto del título 66 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 495 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (m, 2H), 8,52 (dd, J= 2,6, 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d ancho, J= 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,47 (m, 4H), 2,82 (m, 4H).

Ejemplo 67

2-Amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona.

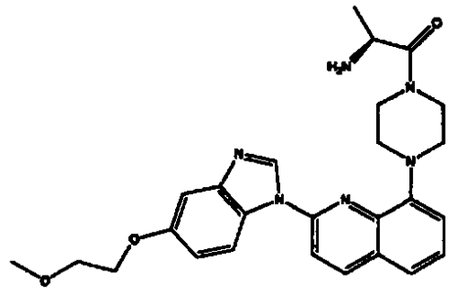


Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 54, excepto porque se utilizó la 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina63 en vez de la 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 33 y porque se utilizó N-t-boc-α-metilalanina en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)glicina, para proporcionar el compuesto del título 67.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 2,2, 7,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,17 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,39 (m, 4H), 2,13 (s ancho, 2H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 68

(S)-2-Amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxıetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ona.

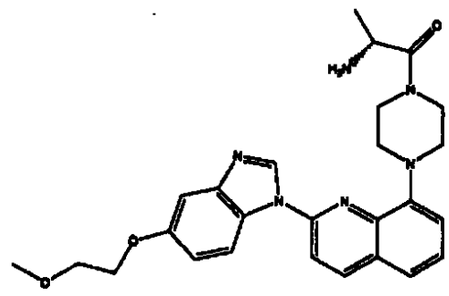


Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 54, excepto porque se utilizó la 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina63 en vez de la 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 33 y porque se utilizó N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)glicina para proporcionar el compuesto del título 68 en forma de un sólido amarillo.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J= 2,3, 7,5 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,38 (m, 4H), 2,11 (s ancho, 2H), 1,30 (d, J= 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 69

(S)-2-Amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ona.

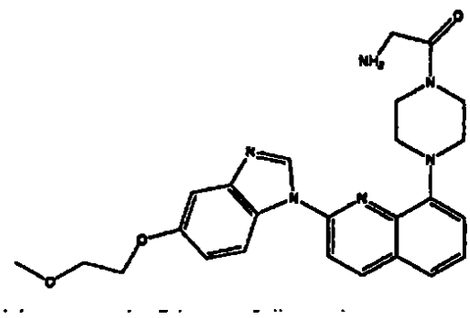


Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 54, excepto porque se utilizó la 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina63 en vez de la 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 33 y porque se utilizó N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanina en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)glicina para proporcionar el compuesto del título 69 en forma de un sólido amarillo.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,36 (m, 4H), 2,10 (s ancho, 2H), 1,29 (d, J= 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 70

2-Amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etanona.

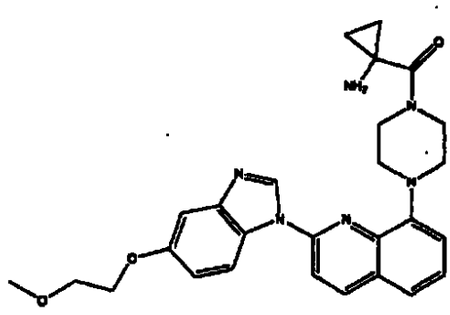


Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 54, excepto porque se utilizó la 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina63 en vez de la 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 33 para proporcionar el compuesto del título 70.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,40 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J= 2,2, 7,9, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J= 2,2, 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,05 (s ancho, 2H).

Ejemplo 71

(1-Aminociclopropil)-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)metanona.

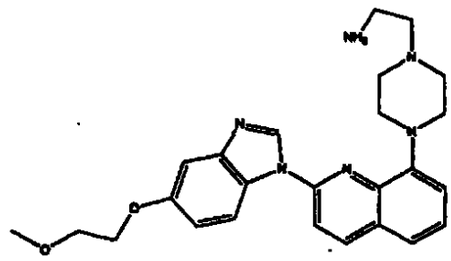


Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 54, excepto porque se utilizó la 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina63 en vez de la 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 33, y porque se utilizó ácido 1-terc-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)glicina para proporcionar el compuesto del título 71.

C.I. m/z 487 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,40 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 2,2, 7,9, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J= 2,2, 7,5 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,39 (m, 4H), 2,02 (s ancho, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,84 (m, 2H).

Ejemplo 72

2-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etilamina.



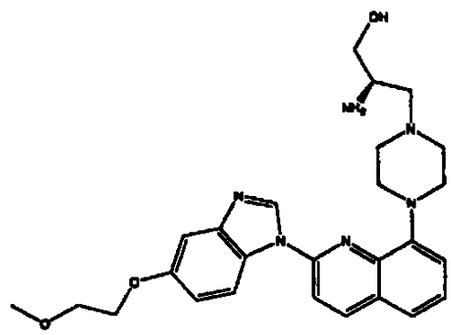
Se disolvieron el 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina 63 (100 mg, 0,248 mmol) y N-(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (39,5 mg, 0,248 mmol) en 1 ml de metanol en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución 200 μl de AcOH seguido de $NaCNBH_3$ (19 mg, 0,297 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el residuo resultante entre DCM y NaOH acuoso 1 N. Se lavó la capa de DCM sucesivamente con NaOH acuoso 1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando una película verde amarillenta. Se disolvió entonces la película en una disolución de 1 ml de DCM y 2 ml de TFA en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se concentró a vacío. Se repartió el residuo resultante entre NaOH acuoso 0,1 N. Se secó la capa

de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a vacío proporcionando una película verde. Se cromatografió la película sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM (5/95) para eliminar las impurezas menos polares y después con MeOH/DCM/NH_4OH (5/94,9/0,1) proporcionando 71 mg del compuesto del título 72.

C.I. m/z 447 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,45 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,5, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,11 (dd, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,43 (m, 4H), 2,89 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,59 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,17 (s ancho, 2H).

Ejemplo 73

(R)-2-Amino-3-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ol.



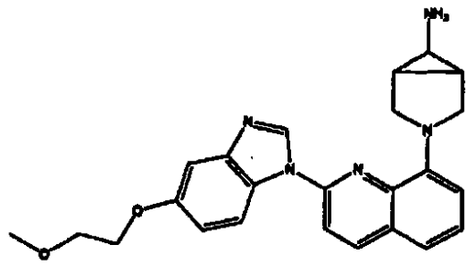
Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 72, excepto porque se utilizó (S)-(-)-4-formil-2,2-

dimetil-3-oxazolidincarboxilato de terc-butilo en vez de N-(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título 73.

C.I. m/z 477 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,43 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J= 2,6, 7,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 2,50 (m, 3H).

Ejemplo 74

3-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-ilamina.

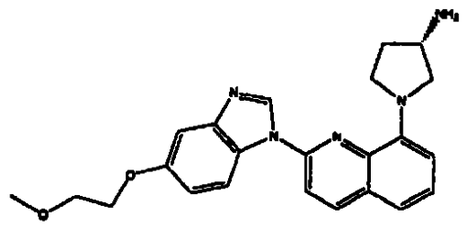


Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 33, excepto porque se utilizó éster terc-butílico del ácido (3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il)carbámico en lugar de éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico del ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título 74 en forma de un sólido amarillo.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,22 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,35 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 4,34 (d, J= 9,6 Hz, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (d, J= 9,6 Hz, 2H), 2,93 (s ancho, 2H), 1,73 (s, 2H).

Ejemplo 75

(S)-1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}pirrolidin-3-ilamina.



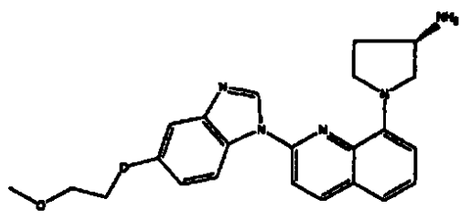
Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 33, excepto porque se utilizó (3S)-(-)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina en lugar de éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico del ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título 74 en forma de un sólido marrón.

RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,75 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, J= 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,04 (dd, J= 2,6, 9,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,90 (m, 1H),

3,82 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Ejemplo 76

(R)-1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}pirrolidin-3-ilamina.

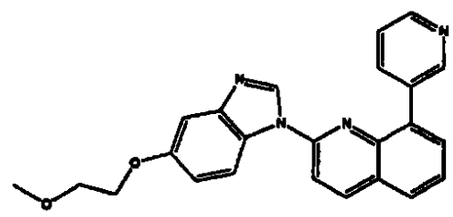


Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 33, excepto porque se utilizó (3R)-(-)-3-(terc-butozicarbonilamino)pirrolidina en lugar de éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico del ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título 76 en forma de un sólido marrón.

RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,35 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,09 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).

Ejemplo 77

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piridin-3-ilquinolina.



Ejemplo 77A

8-Benciloxiquinolin-2-ol.

Se disolvió 2,8-quinolinadiol (133,3 g, 0,827 mmol) en 800 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución carbonato de potasio (183 g, 1,32 mmol) seguido de bromuro de bencilo (110 ml, 0,909 mmol), se calentó después la disolución a 65°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre 9 l de agua y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 5,5 horas, después de lo cual se filtró. Se lavó el sólido con agua, se recogió y se suspendió en tolueno y finalmente se concentró la disolución a vacío proporcionando 142 g del compuesto del título 77A.

Ejemplo 77B

8-Benciloxi-2-cloroquinolina

Se disolvió el 8-benciloxiquinolin-2-ol 77A (142 g, 0,565 mol) en 500 ml de DCE en atmósfera de N_2 seco. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (99 ml, 1,13 mmol) a esta disolución seguido por 1 ml de DMF. Después de completar la adición, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se calentó la reacción a 84°C. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 10 horas y después se concentró a vacío. Se repartió el residuo resultante entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó de nuevo la capa de DCM con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido marrón. Se recristalizó el sólido con tolueno proporcionando dos recogidas del compuesto del título 77B (68,3 g y 38,3 g).

Ejemplo 77C

(8-Benciloxiquinolin-2-il)-[4-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenil]amina.

Se añadió la 8-benciloxi-2-cloroquinolina 77B (25,53 g, 94,64 mmol) a 350 ml de tolueno anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución la 5-(2-metoxietoxi)-2-

nitrofenilamina 42A (20,08 g, 94,64 mmol), acetato de paladio (433 mg, 1,89 mmol), Cs_2CO_3 (43,2 g, 132 mmol), ácido fenilborónico (584 mg, 4,79 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (2,33 g, 5,68 mmol) y se desoxigenó la mezcla mediante burbujeo con argón durante diez minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 95°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 2 horas. Después se diluyó la reacción (todavía caliente) con 350 ml de DCE y se filtró todavía caliente. Se lavó la torta de filtrado con 100 ml de DCE caliente. Se concentró el filtrado a aproximadamente 175 ml, formándose una gran cantidad de precipitado. Se añadieron a esta mezcla 400 ml de EtOH y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se recogió el precipitado rojo resultante mediante filtración con succión y se secó a vacío proporcionando 36,8 g del compuesto del título 77C en forma de un sólido rojo.

Ejemplo 77D

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ol.

Se suspendió la (8-benciloxiquinolin-2-il)-[4-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenil]amina 77C (36,8 g, 85,4 mmol) en 275 ml de EtOH en atmósfera de N_2 seco. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C, después de lo cual se añadieron 119 ml de trietilamina (NEt_3) seguido de 34 ml de ácido fórmico

(lentamente). Se retiró el baño de hielo y se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 80°C y se hizo reaccionar a esta temperatura hasta que el grupo nitro se hubo reducido totalmente a amina y el grupo bencilo se hubo eliminado totalmente (como se determinó por análisis espectral de masas), lo que, en su caso, llevó aproximadamente 2 horas. Se añadió a esta mezcla acetato de formamidina (11,56 g, 111 mmol) y se aumentó la temperatura de reacción a la de reflujo. Después de un par de horas se añadió acetato de formamidina adicional (3,20 g) y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante otras 4 horas. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite™. Se lavó el Celite™ con grandes cantidades de disolución MeOH/DCM 1:1, se concentraron los filtrados combinados a vacío y se trituraron los sólidos resultantes con 200 ml de EtOH. Se filtró la disolución y se secó el precipitado a vacío proporcionando 23,03 g del compuesto del título 77D, que era un sólido blanco.

Ejemplo 77E

Ester 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico.

Se disolvió el 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-

il]quinolin-8-ol 77D (23,0 g, 68,6 mmol) en una disolución de 120 ml de DMF anhidro y 250 ml de THF en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (26,95 g, 75,5 mmol) y NEt_3 (6,75 ml, 137,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron otros 2,70 g de N-fenilbis(trifluorometano-sulfonimida) y 700 μl de NEt_3. Se agitó la mezcla de reacción durante otra hora y después se filtró y se lavó la torta de filtrado con éter etílico. Se secó la torta de filtrado a vacío proporcionando 6,70 g del compuesto del título 77E en forma de un sólido blanco. Se obtuvo una segunda recogida por concentración del filtrado a aproximadamente 75 ml. Se añadió a esta disolución 200 ml de éter etílico y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y después se filtró. Se lavó la torta de filtrado con éter etílico y después se secó a vacío proporcionando otros 19,91 g del compuesto del título 77E para un total de 28,61 g.

Ejemplo 77F

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piridin-3-ilquinolina.

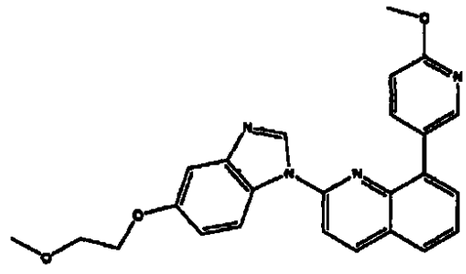
Se disolvieron el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E

(1,00 g, 2,14 mmol), dietil(3-piridil)borano (620 mg, 4,36 mmol), cloruro de litio (188 mg, 4,36 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (248 mg, 0,215 mmol) en una disolución de 14 ml de tolueno, 4 ml de EtOH y 1,5 ml de carbonato de sodio (Na_2CO_3) acuoso 2 N en atmósfera de N_2 seco. Se calentó la mezcla de reacción a 90°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó la capa de DCM con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (1/99) a MeOH/DCM (2/98) proporcionando 460 mg del compuesto del título 77.

C.I. m/z 397 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,86 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,67 (dd, J= 1,3, 4,6 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,70 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,84 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,45 (s, 3H).

Ejemplo 78

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(6-metoxipiridin-3-il)quinolina.



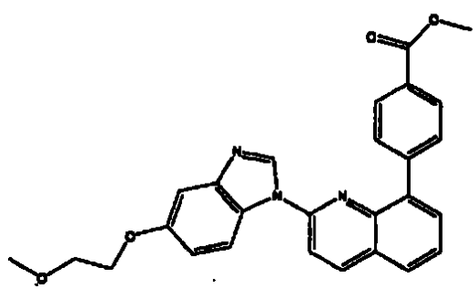
Se disolvieron el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E (850 mg, 1,82 mmol), ácido 2-metoxi-5-piridinborónico (305 mg, 2,00 mmol), fosfato de potasio (K_2CO_3) (772 mg, 3,64 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (208 mg, 0,182 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano en atmósfera de N_2 seco. Se calentó la mezcla de reacción a 100°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó la capa de DCM con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de EtOAc/DCM (20/80) a EtOAc/DCM (75/25) proporcionando 856 mg del compuesto del título 78.

C.I. m/z 427 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,39 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,91 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J= 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,83 (d, J=

8,7 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,44 (s, 3H).

Ejemplo 79

Ester metílico del ácido 4-{2-[5-(metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}benzoico.



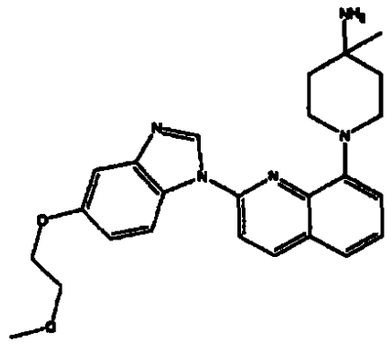
Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 78, excepto porque se utilizó ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico en lugar de ácido 2-metoxi-5-piridinborónico para proporcionar el compuesto del título 79 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 454 [M$^+$ + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,91 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, J= 2,2, 7,9 Hz, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,62 (m, 1H), 7,26 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,46 (s, 3H).

Ejemplo 80

1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-

4-metilpiperidin-4-ilamina.



Ejemplo 80A

Ester etílico terc-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico.

Se disolvió éster etílico del ácido 4-piperidin-4-carboxílico (9,80 ml, 63,2 mmol) en 60 ml de DCM a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 seco. Se añadió lentamente dicarbonato de di-terc-butilo (13,77 g, 63,16 mmol) a la mezcla de reacción, después de lo cual se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó la capa de DCM dos veces más con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 16,13 g del compuesto del título 80A en forma de un aceite.

Ejemplo 80B

Ester etílico terc-butílico del ácido 4-metilpiperidin-

1,4-dicarboxílico.

Se disolvió el éster etílico terc-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico 80A (10,9 g, 42,3 mmol) en 44 ml de THF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se enfrió la disolución a -40°C y se añadieron lentamente 85 ml de una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1M en tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla de reacción a -40°C durante 1 hora, después de lo cual, se añadió yodometano (5,3 ml, 85 mmol). Se dejó calentar la disolución a temperatura ambiente y después de 1 hora se inactivó con agua. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y $NaHCO_3$a acuoso saturado. Se lavó la capa de DCM dos veces más con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 14,78 g del compuesto del título 80B en forma de un aceite naranja. Se utilizó el compuesto sin más purificación.

Ejemplo 80C

Monoéster terc-butílico del ácido 4-metilpiperidin-1,4-dicarboxílico

Se disolvió el éster etílico terc-butílico del ácido 4-metilpiperidin-1,4-dicarboxílico 80B (12,8 g, 47,2 mmol) en una disolución de 94 ml de EtOH y 47 ml de NaOH acuoso 2N.

Se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar el EtOH. Se lavó la disolución acuosa restante tres veces con éter etílico. Se ajustó el pH a 3 por cuidadosa adición de HCl 1N. Se lavó la capa acuosa 4 veces con EtOAc. Se combinaron los extractos de EtOAc, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 9,54 g del compuesto del título 80C en forma de un sólido blanco. Se utilizó el compuesto sin más purificación.

Ejemplo 80D

Ester terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-metilpiperidin-1-carboxílico.

Se disolvió el monoéster terc-butílico del ácido 4-metilpiperidin-1,4-dicarboxílico 80C (9,54 g, 39,2 mmol) en 115 ml de THF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C, después de lo cual se añadió NEt_3 (4,50 ml, 47,1 mmol) seguido de cloroformiato de etilo (7,10 ml, 60,0 mmol). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos, después de lo cual se enfrió de nuevo a 0°C. Se añadieron a esta mezcla 65 ml de NH_4OH. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se eliminó el THF a vacío. Se lavó la disolución acuosa

resultante tres veces con DCM. Los extractos de DCM se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 6,19 g del compuesto del título 80D en forma de un aceite. Se utilizó el compuesto sin más purificación.

Ejemplo 80E

Ester terc-butílico del ácido 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxílico.

Se disolvieron el éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-metilpiperidin-1-carboxílico 80D (6,19 g, 25,6 mmol), [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (16,5 g, 38,3 mmol) y piridina (6,20 ml, 76,9 mmol) en una disolución de 40 ml de ACN y 20 ml de agua en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se diluyó con NaOH acuoso 1N. Se lavó la disolución resultante tres veces con DCM. Los extractos de DCM se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite. Se repartió el aceite entre DCM y HCl acuoso (pH aproximadamente 3). Se lavó la capa acuosa otras dos veces con DCM y después se alcalinizó con NaOH acuoso 2N hasta que el pH fue aproximadamente 10. Se lavó la capa acuosa básica tres veces con DCM. Los extractos de DCM se combinaron, se secaron sobre

Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 4,19 g del compuesto del título 80E en forma de un aceite amarillo. Se utilizó el compuesto sin más purificación.

Ejemplo 80F

Ester bencílico del ácido (4-metilpiperidin-4-il)carbámico

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxílico 80E (4,19 g, 19,6 mmol) en una disolución de 50 ml de dioxano y 20 ml de NaOH acuoso 2 N en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución lentamente cloroformiato de bencilo (5,6 ml, 39 mmol) y se agitó la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió la mezcla de reacción en DCM y se lavó sucesivamente tres veces con NaOH 1 N. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo. Se disolvió el aceite en 15 ml de TFA en atmósfera de N_2 seco. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 3,06 g de un aceite. Se cromatografió el aceite sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con DCM para eliminar las impurezas menos polares, después con MeOH/DCM/NH_4OH (20/79,9/0,1) proporcionando 2,85 g del compuesto del título

80F en forma de un aceite.

Ejemplo 80G

1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-4-metilpiperidin-4-ilamina.

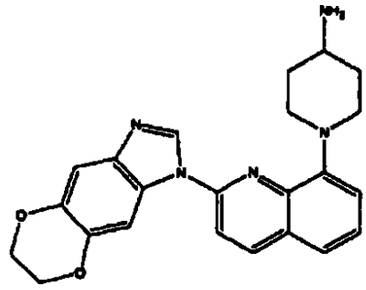
Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado en el ejemplo 1, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E y porque se utilizó el éster bencílico del ácido (4-metilpiperidin-4-il)carbámico 80F en lugar del éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico del ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título 80 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 432 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,49 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,24 (dd, J= 1,2, 8,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).

Ejemplo 81

1-[2-(6,7-Dihidro-5,8-dioxa-1,3-

diazaciclopenta[b]naftalen-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina.



Ejemplo 81A

8-Bromo-2-cloroquinolina

Se disolvió el 8-bromoquinolin-2-ol 61B (44,11 g, 196,7 mmol) en 450 mol de DCE en atmósfera de N_2 seco. Se añadió gota a gota a la disolución cloruro de oxalilo (65,3 ml, 749 mmol) seguido de la adición de 400 μl de dimetilformamida. Después de completar la adición, se calentó la mezcla de reacción a reflujo y se hizo reaccionar durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se repartió el residuo resultante entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado, se lavó de nuevo con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 48,40 g del compuesto del título 81A en forma de un sólido naranja.

Ejemplo 81B

6,7-Dihidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftaleno.

Se suspendieron 5,6-etilendioxi-1-mercaptobenzoimidazol (1,27 g, 6,10 mmol) y 3,5 ml de níquel Raney(R) (suspensión al 50% en agua) en 30 ml de EtOH en atmósfera de N_2 seco. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 3 horas. Se filtró entonces la mezcla de reacción a través de Celite™ y después se lavó el Celite™ con etanol y DCM. Se combinaron los filtrados y se concentraron a vacío proporcionando 750 mg del compuesto del título 81B en forma de una espuma.

Ejemplo 81C

1-(8-Bromoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftaleno.

Se disolvió el 6,7-dihidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftaleno 81B (600 mg, 3,4 mmol) en 15 ml de 1-metil-2-pirrolidinona en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución hidruro de sodio al 60% en aceite (136 mg, 3,40 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se añadió entonces 8-bromo-2-cloroquinolina 81A (750 mg, 3,10 mmol) a la mezcla de reacción, que se calentó posteriormente a 65°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante la noche. Se enfrió después la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado, se lavó de nuevo con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se

secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a vacío proporcionando 1,60 g de un sólido naranja. Se cromatografió el sólido sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM a MeOH/DCM (0,5/99,5) proporcionando 700 mg del compuesto del título 81C en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 81D

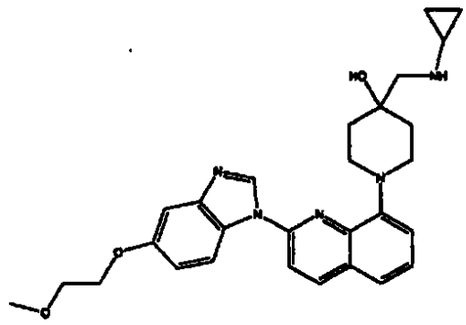
Ester terc-butílico del ácido {1-[2-(6,7-dihidro-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftalen-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico

Se disolvieron el 1-(8-bromoquinolin-2-il)-6,7-dihidro-1H-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftaleno 81C (700 mg, 1,83 mmol) y éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico (733 mg, 3,66 mmol) en 6,0 ml de dioxano en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución Cs_2CO_3 (835 mg, 2,56 mmol), BINAP racémico (68 mg, 0,109 mmol) y tris(bencilidenacetona)dipaladio (0) (34 mg, 0,037 mmol), se calentó la mezcla de reacción a reflujo y se hizo reaccionar a esta temperatura durante la noche. Se enfrió después la mezcla a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 1,12 g de una película naranja. Se disolvió la película en una disolución de 5 ml de TFA y 5 ml de DCM en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de

reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo. Se repartió el aceite entre éter etílico y HCl acuoso 0,1 N. Se lavó la capa acuosa con DCM. Se alcalinizó la capa acuosa a pH aproximadamente 11 con NaOH. Se lavó la disolución resultante tres veces con DCM. Los extractos de DCM se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron proporcionando 500 mg de un sólido amarillo. Se cromatografió el sólido sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM (10/90) proporcionando 127 mg del compuesto del título 81 en forma de un sólido amarillo.
C.I. m/z 402 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,08 (dd, J= 2,1, 6,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,21 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 2,63 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,73 (m, 2H).

Ejemplo 82

4-Ciclopropilaminometil-1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol.

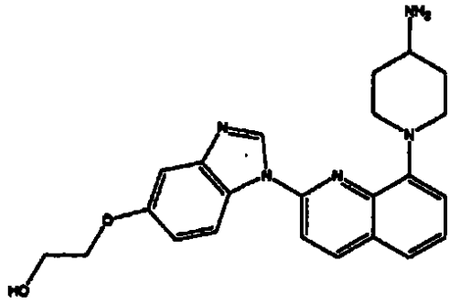


Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 24, excepto porque se utilizó la 5-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenilamina 42A en lugar de la 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B y porque se utilizó ciclopropilamina en lugar de una disolución de dimetilamina 2,0 M en THF para proporcionar el compuesto del título 82 en forma de una espuma amarilla.

C.I. m/z 488 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,33 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,80 (s ancho, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,51 (m, 2H), 0,40 (m, 2H).

Ejemplo 83

2-{1-[8-(4-Aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-iloxi}etanol.

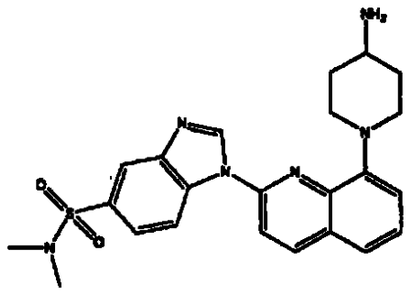


Se utilizó el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 2, excepto porque se utilizó 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina 33 en lugar de la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina 1 para proporcionar el compuesto del título 83 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 404 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,69 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 2,83 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 2H).

Ejemplo 84

Dimetilamida del ácido 1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-sulfónico.



Ejemplo 84A

4-Amino-N,N-dimetil-3-nitrobencenosulfonamida

Se suspendieron 6,00 g (25,0 mmol) de 2-nitroanilina-4-sulfonato de sodio en 25,0 ml de tetracloruro de carbono (CCl_4) con 13,0 g (62,4 mmol) de pentacloruro de fósforo (PCl_5) y se dejó calentar a reflujo durante 5 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se vertió sobre agua con hielo. Se añadió cloroformo ($CHCl_3$) y el tratamiento acuoso normal proporcionó un sólido amarillo brillante. Se suspendió la mitad del material aislado en 10,0 ml de H_2O y se enfrió a 0°C. Se añadieron lentamente a esta disolución 44,0 ml (87,5 mmol) de dimetilamina 2,0 M en metanol. Después de que cesaran la exotermia y el desprendimiento de gases inicial, se calentó la reacción a 80°C durante cuatro horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se ajustó el pH a 3,0 utilizando HCl diluido. Se dejó agitar lentamente la disolución inactivada a temperatura ambiente durante la noche. Se aislaron por filtración 1,13 g (4,62

mmol, 37%) del producto deseado 84A en forma de un sólido amarillo brillante.

Ejemplo 84B

Ester terc-butílico del ácido {1-[2-(5-dimetilsulfamoilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico.

Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 1, excepto porque se utilizó de 4-amino-N,N-dimetil-3-nitrobencenosulfonamida 84A en lugar de la 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 84B en forma de un sólido.

Ejemplo 84C

Dimetilamida del ácido 1-[8-(4-Aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-sulfónico.

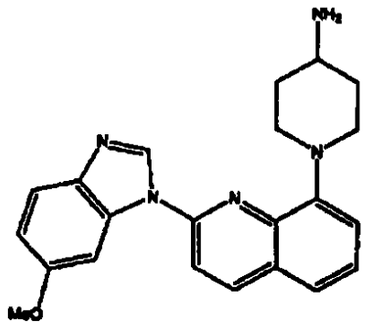
Se disolvió el éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-dimetilsulfamoilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico 84B (129 mg, 0,234 mmol) en 1,0 ml de 1,4-dioxano. Se añadieron lentamente a esta disolución 234 µl (0,936 mmol) de una disolución de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano. Se observó la formación de sólidos y se dejó agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió

éter etílico a la mezcla de reacción y se aisló el producto en bruto por filtración (141 mg de sólido amarillo). Se suspendió este sólido amarillo en DCM y se lavó una vez con K_2CO_3 al 10%. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. Se purificó el sólido amarillo resultante sobre gel de sílice (94 $CHCl_3$: 6 CH_3OH: 0,6 NH_4OH) proporcionando 10 mg del compuesto del título 84 en forma de un sólido parduzco.

C.I. m/z 451 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,09 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

Ejemplo 85

1-[2-(6-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina.



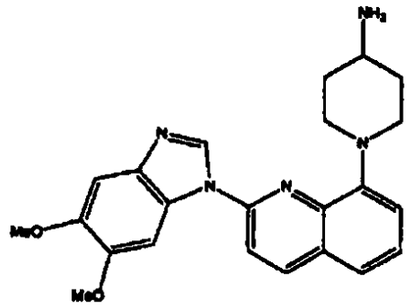
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 84, excepto porque se utilizó 5-metoxi-2-nitroanilina

en lugar de la 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 85 en forma de un sólido blanquecino.

C.I. m/z 374,1 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 8,31 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J= 8,7 Hz, 1H) 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,58 (s ancho, 2H).

Ejemplo 86

1-[2-(5,6-Dimetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina



Ejemplo 86A

4,5-Dimetoxi-2-nitroanilina.

Se suspendieron 4,50 g (20,0 mmol) de 4,5-dimetoxi-1,2-dinitrobenceno en una mezcla de 50,0 ml de EtOH/8,4 ml de AcOH. Se añadieron 4,00 g de hierro (0) en polvo. Se calentó

la reacción en baño de aceite a una temperatura de 70°C durante la noche. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se vertió sobre 400 ml de H_2O. Se extrajo varias veces la capa acuosa con éter etílico. Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida proporcionando 4,73 g de sólido naranja en forma de una mezcla de material de partida y producto. Se purificó este sólido sobre gel de sílice (DCM al 30% en hexanos) proporcionando el compuesto del título 86A en forma de un sólido naranja (1,15 g, 5,80 mmol).

Ejemplo 86B

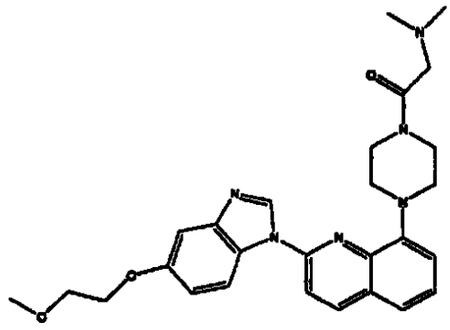
1-[2-(5,6-Dimetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina.

Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 84, excepto porque se la utilizó 4,5-dimetoxi-2-nitroanilina 86A en lugar de la 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título 86 en forma de un sólido blanquecino.

C.I. m/z 404 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,30 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

Ejemplo 87

2-Dimetilamino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etanona.



Ejemplo 87A

2-Cloro-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etanona.

Se disolvió la 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina 63 (215 mg, 0,53 mmol) en 2,5 ml de DCM anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron secuencialmente a esta disolución 2,6-lutidina (120 µl, 1,06 mmol) y cloruro de cloroacetilo (630 µl, 0,800 mmol), y después se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se recogió el sólido y se secó a vacío proporcionando 50 mg del compuesto del título 87A.

Ejemplo 87B

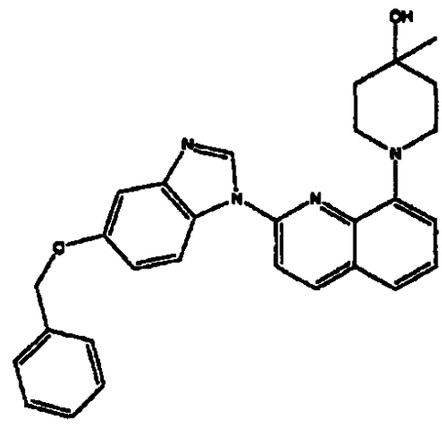
2-Dimetilamino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etanona.

Se disolvió la 2-cloro-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etanona 87A (50 mg, 0,10 mmol) en 2,0 ml de una disolución de dimetilamina en metanol 2,0 M y se agitó posteriormente la mezcla de reacción durante dos horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM (2/98), después con MeOH/DCM/NH_4OH (4/95,9/0,1) y finalmente con MeOH/DCM/NH_4OH (6/93,9/0,1) proporcionando 32,5 mg del compuesto del título 87.

C.I. m/z 489 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,49 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,98 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,76 (m, 6H), 3,42 (s, 3H), 3,14-3,21 (m, 6H), 2,28 (s, 6H).

Ejemplo 88

1-[2-(5-Benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]-4-metilpiperidin-4-ol.



Ejemplo 88A

1-[2-(5-Benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona.

Se disolvieron 2-(5-benciloxibenzoimidazol-1-il)-8-bromoquinolina (3,46 g, 8,05 mmol), que se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 61, excepto porque se utilizó la 4-benciloxi-2-nitrofenilamina en lugar de la 5-(2-metoxietoxi)-2-nitrofenilamina 42A del ejemplo 61D; y clorhidrato de 4-piperidona hidratado (2,47 g, 16,1 mmol) en aproximadamente 40 ml de 1,4-dioxano en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución Cs_2CO_3 (8,91 g, 27,4 mmol), BINAP racémico (300 mg, 0,482 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (147 mg, 0,160 mmol), se calentó la mezcla de reacción a 100°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante la noche. Se enfrió entonces la

mezcla a temperatura ambiente, se filtró y se lavó el precipitado varias veces con DCM/MeOH. Se concentraron a vacío los filtrados combinados y se purificó el residuo resultante por cromatografía sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM/NH_4OH (1,5/98,3/0,2 proporcionando 1,91 g del compuesto del título 88A en forma de un sólido naranja.

Ejemplo 88B

1-[2-(5-Benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]-4-metilpiperidin-4-ol.

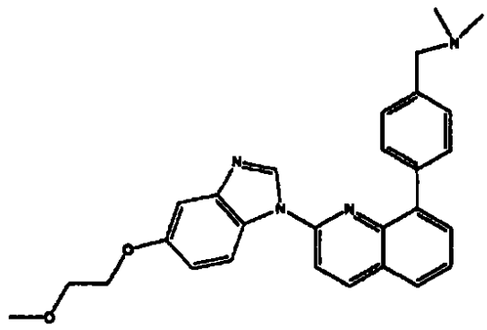
Se disolvió la 1-[2-(5-benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona 88A (832 mg, 1,85 mmol) en 10 ml de THF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se enfrió entonces la disolución a -78°C, después de lo cual se añadieron 1,2 ml de una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en THF. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se inactivó con agua. Se concentró entonces la mezcla a vacío y se repartió posteriormente entre DCM y $NaHCO_2$ acuoso saturado. Se guardó la capa orgánica, se lavó de nuevo con $NaHCO_3$ acuoso saturado, después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró a vacío proporcionando una espuma amarilla. Se cromatografió la espuma sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM/NH_4OH (1,5/98,3/0,2)

proporcionando 585 mg del compuesto del título 88 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 465 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,35 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,24-7,48 (m, 9H), 7,10 (dd, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (s ancho, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,37 (s, 3H).

Ejemplo 89

(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)dimetilamina.

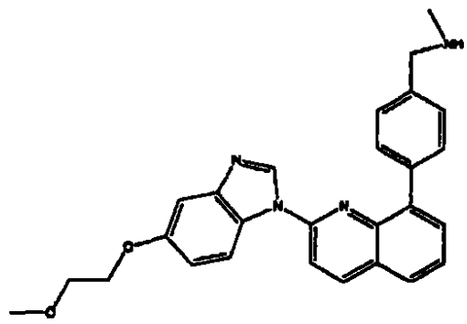


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 6, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título 89.

C.I. m/z 453 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,31 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,44 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,33 (s, 6H).

Ejemplo 90

(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilmetilamina.



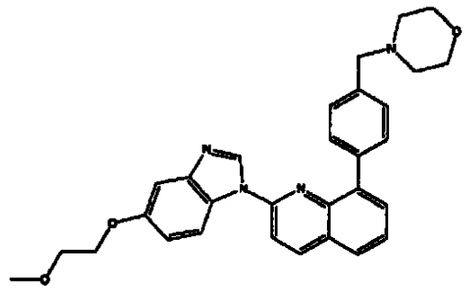
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título 90.

C.I. m/z 439 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,31 (d,

J= 9,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,23 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 91

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)quinolina.



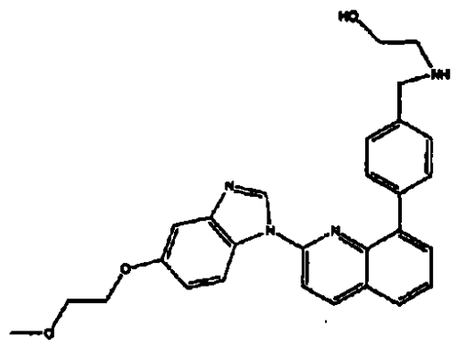
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó morfolina en lugar de la metilamina del ejemplo 5B, para proporcionar el compuesto del título 91.

C.I. m/z 495 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,31 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (d, J= 7,9 Hz, 2H),

7,25 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,78 (m, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,85 (m, 4H).

Ejemplo 92

2-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilamino)etanol.



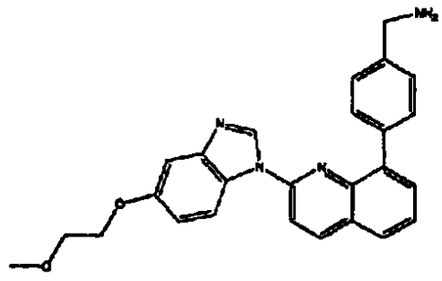
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó etanolamina en lugar de la metilamina del ejemplo 5B, para proporcionar el compuesto del título 92.

C.I. m/z 469 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,14 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J= 2,2, 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 2,2, 7,0

Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 6,99 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,21 (m, 2H).

Ejemplo 93

4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilamina.

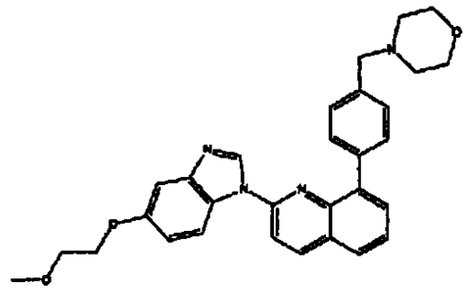


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 78, excepto porque se utilizó clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico en lugar de ácido 2-metoxi-5-piridinborónico y porque el número de equivalentes de fosfato de potasio se duplicó, para proporcionar el compuesto del título 93.

C.I. m/z 425 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,21 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,66 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, J= 1,7, 7,0 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,01 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,41 (s, 3H).

Ejemplo 94

2-[5-(Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina.

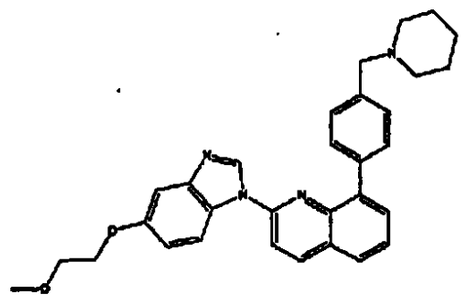


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar de éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se destiló pirrilidina en lugar de la metilamina del ejemplo 5b, para proporcionar el compuesto del título 94.

C.I. m/z 479 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,22 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,69 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J= 1,7, 7,0 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,03 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 1,80 (m, 4H).

Ejemplo 95

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina.

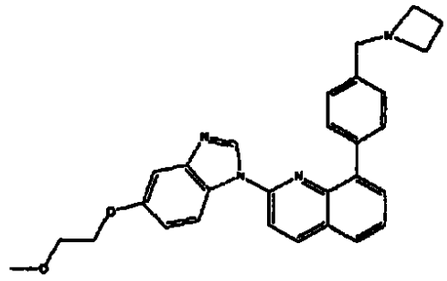


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó piperidina en lugar de la metilamina del ejemplo 5B, para proporcionar el compuesto del título 95.

C.I. m/z 493 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,30 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J= 1,2, 7,9, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,25 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,77 (m, H), 3,60 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,47 (m, 2H).

Ejemplo 96

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina.

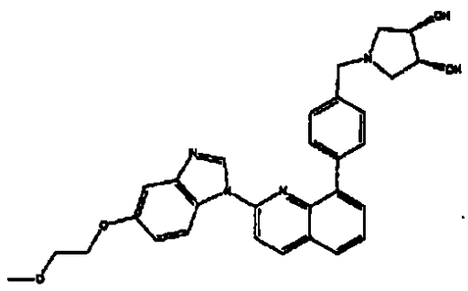


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó azetidina en lugar de la metilamina del ejemplo 5B, para proporcionar el compuesto del título 96.

C.I. m/z 465 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,17 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,62 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 1,7, 7,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,19 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,02 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,49 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 2,09 (m, 2H).

Ejemplo 97

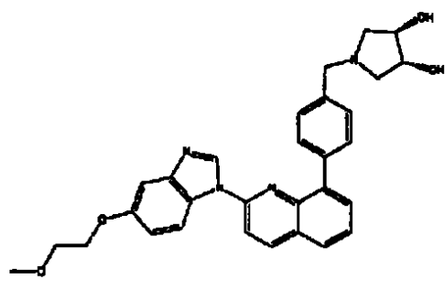
1-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)cis-pirrolidina-3,4-diol.



Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó cis-pirrolidina-3,4-diol en lugar de la metilamina del ejemplo 5B, para proporcionar el compuesto del título 97. C.I. m/z 511 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J= 1,3, 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 1,3, 7,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,55 (m, 2H).

Ejemplo 98

R,R-(1-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)trans-pirrolidina-3,4-diol).

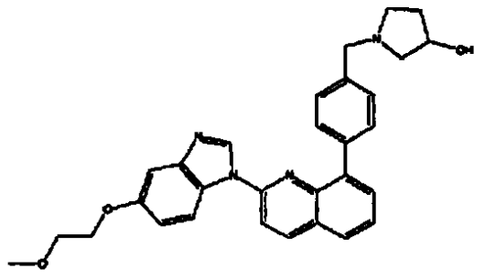


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó R,R-trans-pirrolidina-3,4-diol en lugar de la metilamina del ejemplo 5B, para proporcionar el compuesto del título 98.

C.I. m/z 511 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,40 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,71 (dd, J= 1,2, 7,0 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,54 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,12 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,60 (m, 2H).

Ejemplo 99

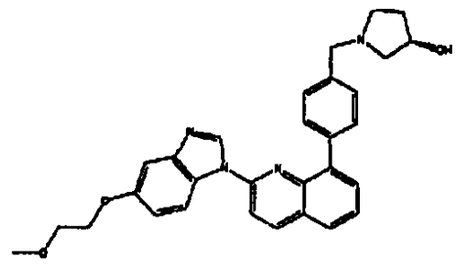
1-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol.



Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó 3-pirrolidinol racémico en lugar de la metilamina del ejemplo 5B, para proporcionar el compuesto del título 99. C.I. m/z 495 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,53 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 1,2, 7,1 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,39 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 6,97 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,44 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,61 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 3,57 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

Ejemplo 100

R-(1-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol).



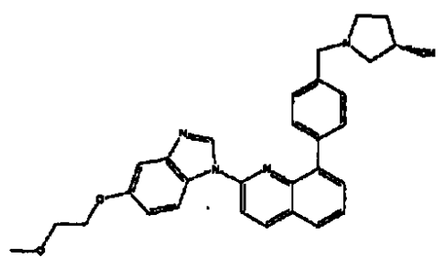
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó R-3-pirrolidinol racémico en lugar de la metilamina del ejemplo 5B, para proporcionar el compuesto del título 100.

C.I. m/z 495 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,19 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J= 1,3, 7,0 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,01 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,49 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,67 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 3,62 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,70

(m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,72 (m, 1H).

Ejemplo 101

S-(1-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol).



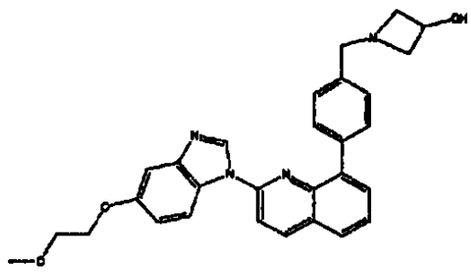
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó S-3-pirrolidinol racémico en lugar de la metilamina del ejemplo 5B, para proporcionar el compuesto del título 101.

C.I. m/z 495 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,68 (dd, J= 1,7, 7,1 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,53 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,40 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,63

(dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

Ejemplo 102

1-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)azetidin-3-ol.



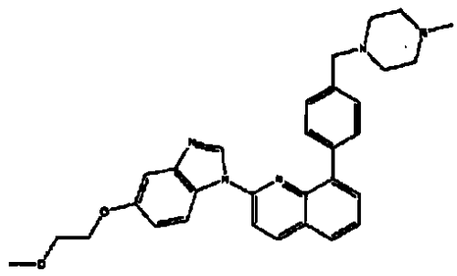
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó azetidin-3-ol en lugar de la metilamina del ejemplo 5B, para proporcionar el compuesto del título 102.

C.I. m/z 481 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,00 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J= 2,3, 7,9 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 6,96 (d, J= 2,5, Hz, 1H), 6,46

(dd, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 4,86 (s ancho, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,98 (m, 2H).

Ejemplo 103

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]quinolina.

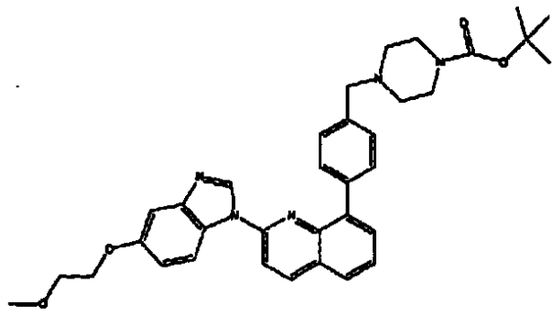


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó 1-metilpiperazina en lugar de la metilamina del ejemplo 5B, para proporcionar el compuesto del título 103. C.I. m/z 508 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,30 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,57 (m, 1H), 7,44 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 4,15

(m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,70 (m, 8H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 104

Ester terc-butílico del ácido 4-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperazin-1-carboxílico.



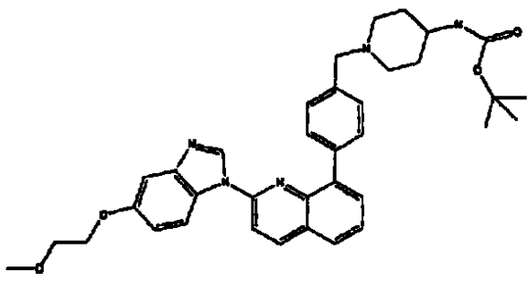
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó 1-terc-butoxicarbonilpiperazina en lugar de la metilamina del ejemplo 5B para proporcionar el compuesto del título 104.

C.I. m/z 594 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 8,35 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,78

(m, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 105

Ester terc-butílico del ácido [1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperidin-4-il]carbámico.



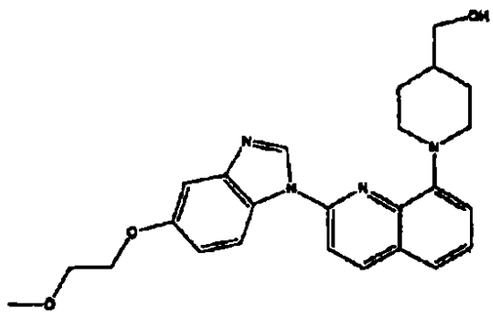
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 5, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó 4-N-terc-butoxicarbonilaminopiperidina en lugar de la metilamina del ejemplo 5B para proporcionar el compuesto del título 105.

C.I. m/z 608 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,48 (d,

J= 9,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,45 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 106

1-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperidin-4-ilamina.



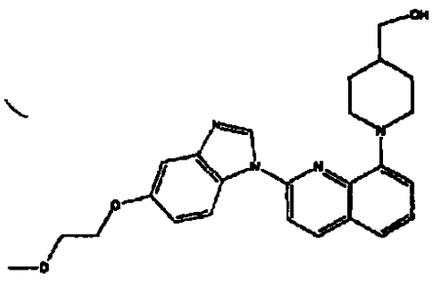
Se disolvió el éster terc-butílico del ácido [1-(4-{2-[5-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperidin-4-il]carbámico 105 (110 mg, 0,181 mmol) en una disolución de 3 ml de TFA y 3 ml de DCM en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos, después de lo cual se concentró a vacío y se repartió el residuo resultante entre DCM y NaOH acuoso 1 N. Se lavó entonces la capa de DCM de nuevo con NaOH acuoso 1N,

se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 45 mg del compuesto del título 106.

C.I. m/z 508 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,42 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,23 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,94 (s ancho, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 107

(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metanol.



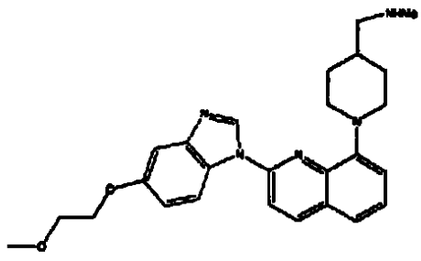
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 1, excepto porque se utilizó el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E del ejemplo 1F y porque se utilizó 4-(hidroximetil)piperidina en lugar del éster terc-

butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico del ejemplo 1F, para proporcionar el compuesto del título 107 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 433 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H), 8,38 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,10 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 3H).

Ejemplo 108

(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)metilamina



Ejemplo 108A

1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-carbaldehído.

Se disolvió el (1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metanol 107 (1,47 g, 3,40

mmol) en 15 ml de DCM en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta mezcla aproximadamente 2 g de tamices moleculares 4A, N-óxido de 4-metilmorfolina (1,19 g, 10,2 mmol) y finalmente perrutenato de tetrapropilamonio (119 mg, 0,340 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se filtró a través de Celite™. Se lavó el Celite™ con DCM y se concentró a vacío el filtrado combinado. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (1/99) a MeOH/DCM (2/98) proporcionando 446 mg del compuesto del título 108A.

Ejemplo 108B

(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)metilamina.

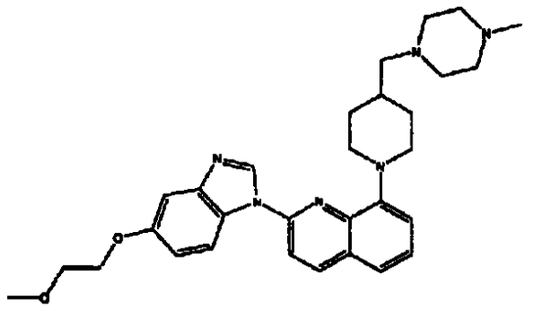
Se disolvió el 1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-carbaldehído 108A (100 mg, 0,232 mmol) en 1 ml de MeOH en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución 580 µl de una disolución de metilamina 2,0 M em MeOH. Se añadió AcOH (aproximadamente 100 µl) a esta disolución hasta que el pH fue de aproximadamente 5, después de lo cual se añadió $NaCNBH_3$ (30 mg, 0,46 mmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se

repartió entre DCM y NaOH acuoso 1 N. Se guardó la capa de DCM y se lavó de nuevo con NaOH acuoso 1 N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (3/97) a MeOH/DCM (5/95) y después con un gradiente de MeOH/DCM/NH_4OH (7/92,9/0,1) a MeOH/DCM/NH_4OH(9/90,9/0,1) proporcionando 60 mg del compuesto del título 108 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 446 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,68 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,44 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,34 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,68 (m, 3H).

Ejemplo 109

2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]quinolina.

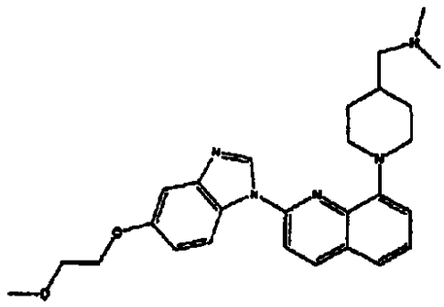


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado en el ejemplo 108, excepto porque se utilizó 1-metilpiperazina en lugar de la metilamina del ejemplo 108B, para proporcionar el compuesto del título 109.

C.I. m/z 515 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,16 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,20-2,60 (m, 15H), 1,76 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 2H).

Ejemplo 110

(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperdin-4-ilmetil)dimetilamina.

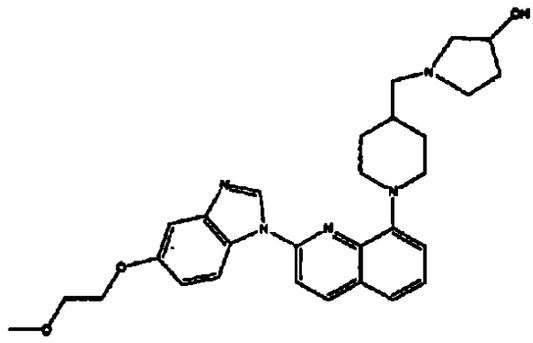


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado en el ejemplo 108, excepto porque se utilizó dimetilamina en lugar de la metilamina del ejemplo 108B para proporcionar el compuesto del título 110.

C.I. m/z 460 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,55 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,98 (dd, J= 2,1, 9,1 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,83 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,54 (m, 2H).

Ejemplo 111

1-(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)piperidin-3-ol.

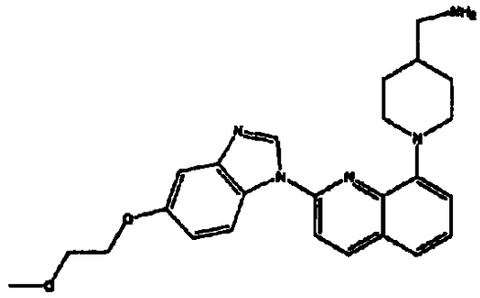


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado en el ejemplo 108, excepto porque se utilizó 3-pirrolidinol racémico en lugar de la metilamina del ejemplo 108B para proporcionar el compuesto del título 111.

C.I. m/z 502 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,65 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,30 (dd, J= 1,3, 7,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 4H).

Ejemplo 112

C-(1-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metilamina.

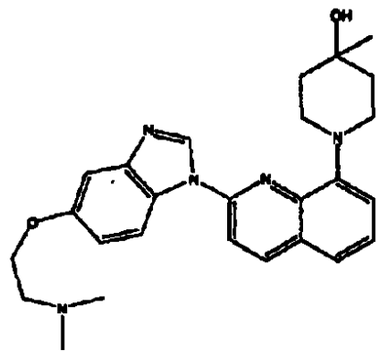


Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado en el ejemplo 108, excepto porque se utilizó acetato de amonio en lugar de la metilamina del ejemplo 108B, para proporcionar el compuesto del título 112.

C.I. m/z 432 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,61 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 2,65-2,80 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,60 (m, 3H).

Ejemplo 113

1-{2-[5-(2-Dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-4-metilpiperidin-4-ol.



Ejemplo 113A

1-[8-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol.

Se disolvió el 1-[2-(5-benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]-4-metilpiperidin-4-ol 88 (535 mg, 1,15 mmol) en 5 ml de DCM anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se enfrió entonces la disolución a 0°C después de lo cual se añadieron 32 μl de NEt_3 y 1,50 ml de una disolución de dimetilbromoborano 1M en DCM. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se hizo reaccionar a esta temperatura durante aproximadamente 2 horas. Se repartió la mezcla entre isopropanol/DCM (18/82) y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa otras dos veces con isopropanol/DCM. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un sólido amarillo. Se cromatografió el sólido sobre gel de

sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM/NH_4OH (4/95,8/0,2) proporcionando 189 mg del compuesto del título 113A en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 113B

1-{2-[5-(2-Dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-4-metilpiperidin-4-ol.

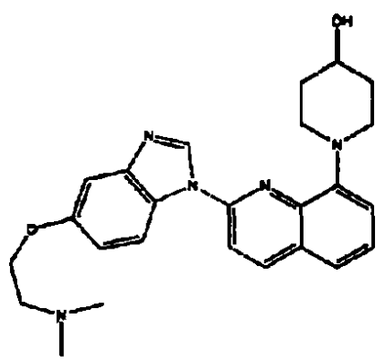
Se añadieron el 1-[8-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol 113A (189 mg, 0,505 mmol), Cs_2CO_3 (592 mg, 1,81 mmol), yoduro de sodio (76 mg, 0,505 mmol) y clorhidrato de cloruro de (2-dimetilamino)etilo (87 mg, 0,61 mmol) a 2 ml de DMF anhidro y se calentó la mezcla resultante a 80°C en atmósfera de N_2 seco. Se mantuvo la reacción durante 48 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente que iba de MeOH/DCM (3/97) a MeOH/DCM (8/92), y que después se cambió a MeOH/DCM/NH_4OH (8/91,8/0,2) proporcionando 67 mg del compuesto del título 113 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 446 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,33 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J= 2,9, 5,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H),

3,60 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,38 (s, 3H).

Ejemplo 114

1-{2-[5-(2-Dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol.



Ejemplo 114A

1-[2-(5-Benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol.

Se disolvió la 1-[2-(5-benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona 88A (790 mg, 1,76 mmol) en 6 ml de MeOH en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución borohidruro de sodio (66 mg, 1,76 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo resultante entre DCM y NaOH acuoso 0,1N. Se guardó la capa de DCM y se lavó de nuevo con NaOH acuoso 0,1N y después dos

veces con salmuera. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido amarillo. Se purificó el sólido por cromatografía sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM/NH_4OH (1,5/98,3/0,2), proporcionando 690 mg del compuesto del título 114A.

Ejemplo 114B

1-[8-(4-Hidroxipiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol.

Se suspendió el 1-[2-(5-benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol 114A (440 mg, 0,976 mmol) en 10 ml de DCE en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución heterogénea 5 ml de una disolución de tribromuro de boro 1M en DCM. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se calentó a reflujo y se hizo reaccionar a esa temperatura durante 2 horas. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió a agua con hielo. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción resultante a 8 por adición de Na_2CO_3 y se extrajo la disolución 5 veces con isopropanol/DCM (18/82). Se combinaron los extractos orgánicos y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un sólido amarillo. Se purificó el sólido por cromatografía sobre gel

de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM/NH_4OH (3/96,8/0,2) proporcionando 201 mg del compuesto del título 114B.

Ejemplo 114C

1-{2-[5-(2-Dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol.

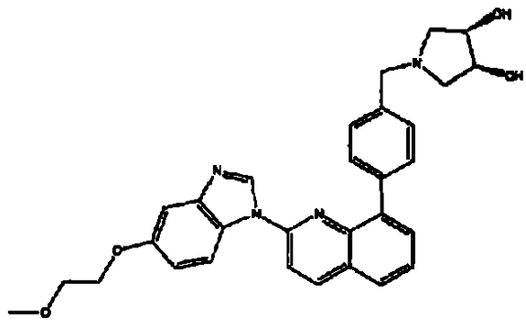
Se añadieron el 1-[8-(4-hidroxipiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol 114B (201 mg, 0,558 mmol), Cs_2CO_3 (400 mg, 1,22 mmol), yoduro de sodio (84 mg, 0,559 mmol) y clorhidrato de cloruro de (2-dimetilamino)etilo (88 mg, 0,62 mmol) a 5 ml de DMF anhidro y se calentó la mezcla resultante a 65°C en atmósfera de N_2 seco. Después de una hora, se aumentó la temperatura a 100°C. Después de reaccionar a 100°C durante 1 hora, se añadieron otros 44 mg de clorhidrato de cloruro de (2-dimetilamino)etilo y 200 mg de Cs_2CO_3. Después de reaccionar durante la noche a 100°C, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo resultante entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se extrajo la capa acuosa otras dos veces con DCM y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite amarillo. Se purificó el residuo por cromatografía líquida de alta presión (fase inversa C-8, gradiente lineal

de TFA al 0,1% en agua a TFA al 0,1% en agua/acetonitrilo (50/50) durante 8 minutos), proporcionando 43 mg del compuesto del título 114 en forma de un aceite amarillo.

C.I. m/z 432 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,68 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 2,3, 7,9 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (dd, J= 1,2, 7,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,92 (m, 2H).

Ejemplo 115

S,S-(1-(4-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)trans-pirrolidina-3,4-diol).



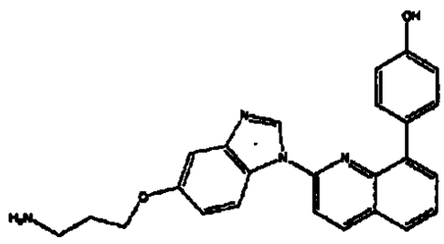
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó para el ejemplo 98, excepto porque se utilizó S,S-trans-pirrolidina-3,4-diol en lugar de R,R-trans-pirrolidina-3,4-diol para proporcionar el compuesto del título 115.

C.I. m/z 511 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,49 (d,

J= 9,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,761 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,62 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,17 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,13 (m, 4H), 3,88 (d, J= 12,5 Hz, 1H)), 3,82 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,67 (m, 2H).

Ejemplo 116

4-{2-[5-(3-Aminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol.



Ejemplo 116A

Ester 2-(5-hidroxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico.

Se suspendió el éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E (2,00 g, 4,28 mmol) en 20 ml de DCM anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución heterogénea 12,9 ml de una disolución de tribromuro de boro 1 M en DCM y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas.

Se vertió la mezcla de reacción sobre agua con hielo. Se neutralizó la mezcla heterogénea resultante por adición de $NaHCO_3$ y después se repartió entre isopropanol/DCM (18/82) y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó la capa orgánica de nuevo con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 890 mg de un sólido amarillo-marrón como el compuesto del título 116A.

Ejemplo 116B

Ester 2-[5-(3-terc-butoxicarbonilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico.

Se disolvió éster terc-butílico del ácido (3-hidroxipropil)carbámico (180 mg, 1,03 mmol) en 7 ml de THF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron el éster 2-(5-hidroxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 116A (420 mg, 1,03 mmol) y trifenilfosfina (538 mg, 2,05 mmol) a la disolución dando una disolución heterogénea marrón. Se añadió entonces una disolución de 320 µl de azodicarboxilato de dietilo disueltos en 3 ml de THF anhidro. Después de aproximadamente 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM/NH_4OH (1/98,8/0,2) proporcionando 184

mg del compuesto del título 116B.

Ejemplo 116C

Ester terc-butílico del ácido [3-(1-{8-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)fenil]quinolin-2-il}-1H-benzoimidazol-5-iloxi)propil]carbámico.

Se disolvió el éster 2-[5-(3-terc-butoxicarbonilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 116B (144 mg, 0,254 mmol) en 1,0 ml de 1,4-dioxano en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución ácido 4-hidroxifenilborónico y éter tetrahidropiranílico (67 mg, 0,31 mmol), fosfato de potasio (108 mg, 0,508 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0,013 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C y se hizo reaccionar durante la noche a esta temperatura en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se suspendió el residuo en DCM. Se filtró la disolución heterogénea resultante y se lavó la torta de filtrado varias veces con DCM/MeOH (aproximadamente 1:1). Los filtrados se combinaron y concentraron a vacío y se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM/NH_4OH (1,5/98,3/0,2) proporcionando 128 mg del compuesto del título 116C.

Ejemplo 116D

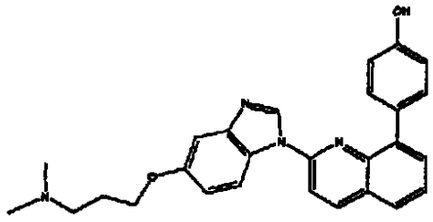
4-{2-[5-(3-Aminopropoxi)
benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol.

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido [3-(1-{8-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)fenil]quinolin-2-il}-1H-benzoimidazol-5-iloxi)propil]carbámico 116C (128 mg, 0,215 mmol) en 1 ml de TFA en atmósfera de N_2 seco y se agitó después durante 10 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el residuo resultante entre isopropanol/DCM (18/82) y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite marrón. Se purificó el aceite por cromatografía líquida de alta presión (fase inversa C-8, gradiente lineal de HCl al 0,01% en agua a HCl al 0,01% en acetonitrilo durante 15 minutos), proporcionando 19 mg del compuesto del título 116 en forma de un sólido blanco que se purificó además por recristalización con EtOH, proporcionando 9 mg del compuesto del título en forma de la sal di-HCl.

C.I. m/z 411 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 9,75 (s, 1H), 8,61 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,94 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

Ejemplo 117

4-{2-[5-(3-Dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol

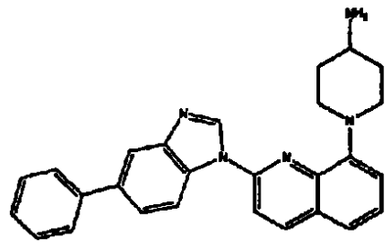


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 4, excepto porque se utilizó el 4-{2-[5-(3-aminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol 116 en lugar de la 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina 1, para proporcionar el compuesto del título 117.

C.I. m/z 439 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,33 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,07 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 6,65 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 3,99 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,00 (m, 2H).

Ejemplo 118

1-[2-(5-Fenilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina.



Ejemplo 118A

Ester 1-[8-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ílico del ácido trifluorometanosulfónico.

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-hidroxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico 3A (2,37 g, 5,17 mmol) en 35 ml de THF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución trietilamina (790 µl, 5,68 mmol), seguido de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonamida) (2,02 g, 5,68 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla de reacción a esta temperatura durante 2 días. Se recogió el precipitado amarillo por filtración con succión, se lavó con éter isopropílico y se secó a vacío proporcionando 1,48 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 118B

Ester terc-butílico del ácido {1-[2-(5-fenilbenzoimidazol-

1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico.

Se disolvió el éster 1-[8-(4-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 118A (150 mg, 0,253 mmol) en 2,0 ml de 1,4-dioxano en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución ácido fenilborónico (46 mg, 0,38 mmol), fosfato de potasio (161 mg, 0,759 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0,013 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C y se hizo reaccionar durante la noche a esta temperatura. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró a vacío y se repartió el residuo entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó de nuevo la capa de DCM con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo. Se cromatografió el aceite resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con EtOAc/hexanos (70:30) proporcionando 121 mg del compuesto del título 118B.

Ejemplo 118C

1-[2-(5-Fenilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina.

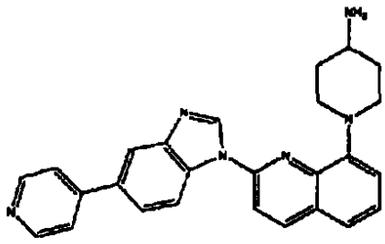
Se disolvió el éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-

fenilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico 118B (121 mg, 0,233 mmol) en 0,50 ml de TFA en atmósfera de N_2 seco y se agitó después durante 45 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el residuo resultante entre DCM y NaOH acuoso 1N. Se lavó de nuevo la capa de DCM con NaOH acuoso 1N, se concentró a vacío y se repartió el residuo resultante entre DCM y NaOH acuoso 1N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo como el compuesto del título 118. Se disolvió el compuesto 118 en DCM y se añadieron 3 ml de HCl 1 N en éter etílico a la mezcla. Se recogió el precipitado resultante por filtración con succión y se secó a vacío proporcionando 91 mg del compuesto del título 118 en forma de la sal di-HCl.

C.I. m/z 420 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 10,49 (s, 1H), 8,84 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,80 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,36 (m, 4H).

Ejemplo 119

1-[2-(5-Piridin-4-ilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina.

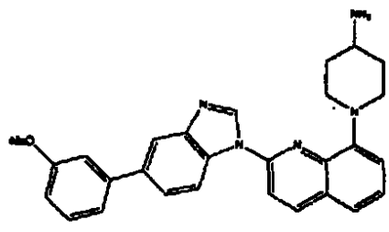


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 118, excepto porque se utilizó ácido 4-piridilborónico en lugar de ácido fenilborónico en la etapa 118B, para proporcionar el compuesto del título 119 en forma de la base libre.

C.I. m/z 421 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,80 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 8,33 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,72 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,27 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 120

1-{2-[5-(3-Metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina.



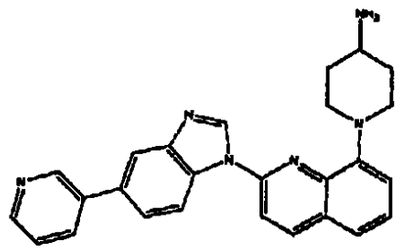
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo

118, excepto porque se utilizó ácido (3-metoxifenil)borónico en lugar del ácido fenilborónico del ejemplo 118B, para proporcionar el compuesto del título 120 en forma de la base libre.

C.I. m/z 450 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 8,46 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J= 1,7, 8,5, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,22-28 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,90 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,83 (m, 2H).

Ejemplo 121

1-[2-(5-Piridin-3-ilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina



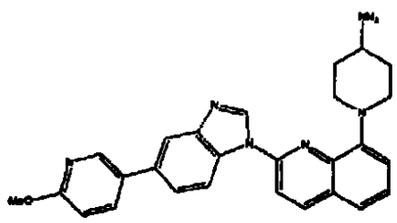
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 77, excepto porque se utilizó el éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-fenilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}carbámico 118B en lugar del éster 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido

trifluorometanosulfónico 77E del ejemplo 77F. Se desprotegió el compuesto resultante utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 118C para proporcionar el compuesto del título 121 en forma de la base libre.

C.I. m/z 421 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,87 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,82 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,55 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,47 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 4H).

Ejemplo 122

1-{2-[5-(6-Metoxipiridin-3-il)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina.



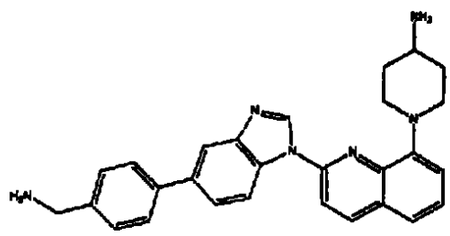
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 118, excepto porque se utilizó ácido 2-metoxi-5-piridinborónico en lugar del ácido fenilborónico del ejemplo 118B, para proporcionar el compuesto del título 122 en forma de la sal HCl.

C.I. m/z 451 [M + 1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 9,02 (d,

J= 8,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J= 1,5, 1H), 8,57 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,31 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,07 (m, 4H).

Ejemplo 123

1-{2-[5-(4-Aminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina.



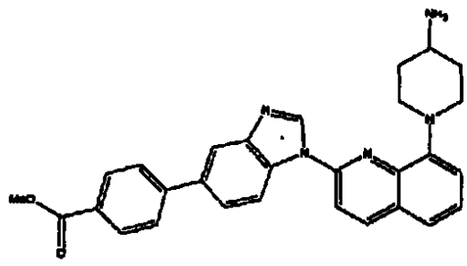
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 118, excepto porque se utilizó la sal HCl del ácido 4-aminometilfenilborónico en lugar del ácido fenilborónico del ejemplo 118B y porque se añadieron 2,5 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina a la mezcla de reacción, para proporcionar el compuesto del título 123 en forma de la sal HCl.

C.I. m/z 449 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,71 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,55 (d, J= 8,7, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,87 (dd, J= 1,7, 8,7 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,66 (d, J= 7,1 Hz, 1H),

7,58 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

Ejemplo 124

Ester metílico del ácido 4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}benzoico.

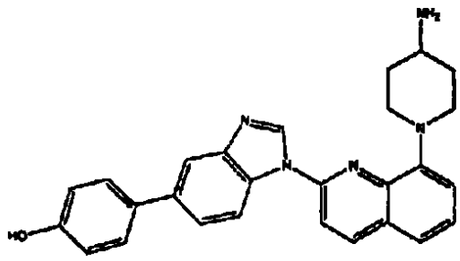


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 118, excepto porque se utilizó ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico en lugar del ácido fenilborónico del ejemplo 118B, para proporcionar el compuesto del título 124 en forma de la sal HCl.

C.I. m/z 478 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,79 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,52 (d, J= 8,7, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,07 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,11 (m, 2H).

Ejemplo 125

4-{1-[8-(4-Aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}fenol.

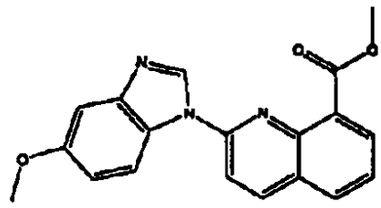


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 118, excepto porque se utilizó el éster tetrahidropiranílico del ácido 4-hidroxifenilborónico en lugar del ácido fenilborónico del ejemplo 118B, para proporcionar el compuesto del título 125 en forma de la sal HCl.

C.I. m/z 436 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 9,20 (s, 1H), 8,72 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,49 (d, J= 8,7, 1H), 7,98 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,64 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,39 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

Ejemplo 126

Ester metílico del ácido 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carboxílico.



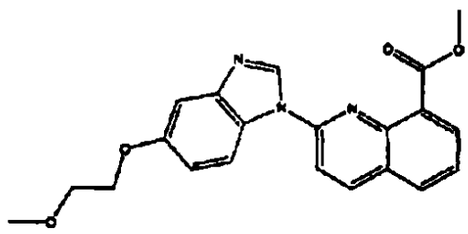
Se disolvieron el éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E (1,0 g, 2,3 mmol), acetato de paladio (16 mg, 0,07 mmol), 1,3-bis(difenilfosfina)propano (30 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (730 µl, 5,20 mmol) en una disolución de 8 ml de DMF y 4 ml de MeOH en un frasco Parr. Se hizo el vacío en el recipiente de reacción y se llenó después con monóxido de carbono (3,40 atm). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas, después de lo cual se concentró a vacío. Se repartió el residuo resultante entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó de nuevo la capa de DCM con $NaHCO_3$ acuoso saturado y después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando una espuma marrón claro. Se cromatografió la espuma sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM (1:99) proporcionando 770 mg del compuesto del título 126.

C.I. m/z 334 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J= 1,5, 7,2, 1H), 7,90 (dd, J= 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,27 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=2,5,

9,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 127

Ester metílico del ácido 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-carboxílico.

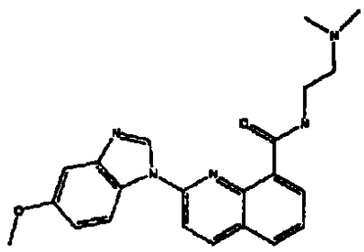


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 126, excepto porque se utilizó éster el 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 77E en lugar del éster 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico 1E, para proporcionar el compuesto del título 127 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 378 [M + 1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,17 (s, 1H), 8,73 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,64 (d, J= 9,1, 1H), 8,23 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,29 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).

Ejemplo 128

(2-Dimetilaminoetil)amida del ácido 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carboxílico



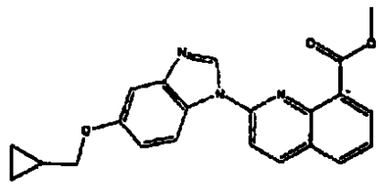
Se disolvió el éster metílico del ácido 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carboxílico 126 (166,7 mg, 0,500 mmol) en 2 ml de DCM anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se disolvió en un matraz separado N,N-dimetiletilendiamina (2,20 ml, 20 mmol) en 20 ml de DCM anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron lentamente a esta disolución 10 ml de una disolución de trimetilaluminio 2,0 M en tolueno. Se agitó la disolución durante 30 minutos, después de lo cual se añadió 1 ml de esta disolución a la disolución que contenía el compuesto 126. Se aumentó la temperatura de la mezcla de reacción a 40°C y se hizo reaccionar durante la noche, después de lo cual se añadió lentamente 1 ml de agua para inactivar la reacción. Se repartió la mezcla resultante entre DCM y NaOH acuoso 0,1N. Se lavó de nuevo la capa de DCM con NaOH acuoso 0,1N y dsepués con salmuera. Se secó la capa de DCM sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo

resultante en 2 ml de DCM. Se añadió a esta disolución 1,5 ml de una disolución de HCl en éter etílico, lo que ocasionó la formación inmediata de un precipitado. Se recogió el precipitado mediante filtración con succión, se lavó con éter etílico y se secó a vacío proporcionando 165 mg de la sal di-HCl del compuesto del título 128 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 390 [M + 1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 10,22 (s, 1H), 8,85 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J= 9,0, 1H), 8,49 (dd, J= 1,5, 7,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, J= 1,4, 8,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,96 (s, 6H).

Ejemplo 129

Ester metílico del ácido 2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carboxílico.



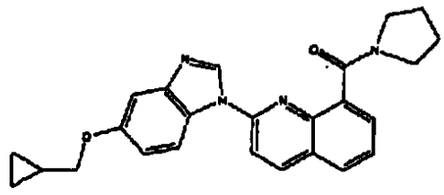
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 126, excepto porque se utilizó 4-ciclopropilmetoxi-2-nitrofenilamina 52A en lugar de la 4-metoxi-2-nitroanilina del ejemplo 1B, para proporcionar el compuesto del título

129.

C.I. m/z 374 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,65 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,34 (d, J= 8,7, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,72 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,29 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,89 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 1,32 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,38 (m, 2H).

Ejemplo 130

[2-(5-Ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]pirrolidin-1-ilmetanona.



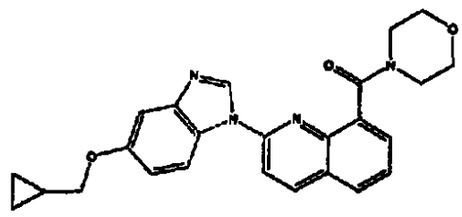
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 128, excepto porque se utilizó el éster metílico del ácido 2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carboxílico 129 en lugar del éster metílico del ácido 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carboxílico 126 y porque se utilizó pirrolidina en lugar de N,N-dimetiletilendiamina, para proporcionar el compuesto del título 130 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 413 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 9,1, 1H), 7,80 (d, J= 7,9 Hz,

1H), 7,76 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,25 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,88 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 0,67 (m, 2H), 0,39 (m, 2H).

Ejemplo 131

[2-(5-Ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]morfolin-4-ilmetanona.

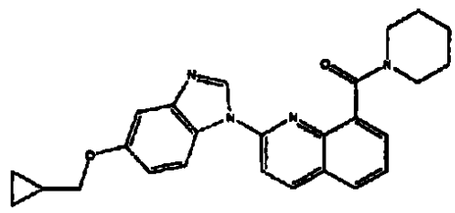


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 128, excepto porque se utilizó el éster metílico del ácido 2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carboxílico 129 en lugar del éster metílico del ácido 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carboxílico 126 y porque se utilizó morfolina en lugar de N,N-dimetiletilendiamina, para proporcionar el compuesto del título 131 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 429 [M + 1].

Ejemplo 132

[2-(5-Ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-1-ilmetanona.



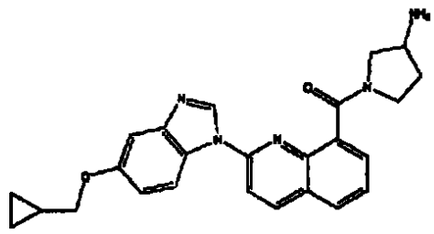
Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 128, excepto porque se utilizó el éster metílico del ácido 2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carboxílico 129 en lugar del éster metílico del ácido 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carboxílico 126 y porque se utilizó piperidina en lugar de N,N-dimetiletilendiamina, para proporcionar el compuesto del título 132 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 427 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 8,49 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 9,1, 1H), 7,85 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,29 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,88 (d, J= 6,7 Hz, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 1,20-1,80 (m, 7H), 0,66 (m, 2H), 0,39 (m, 2H).

Ejemplo 133

(3-Aminopirrolidin-1-il)-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-

il]metanona.



Ejemplo 133A

4-Ciclopropilmetoxi-2-nitrofenilamina.

Se disolvió 4-amino-3-nitrofenol (26,00 g, 165,5 mmol) en 200 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió a esta mezcla Cs_2CO_3 (64,7 g, 199 mmol) y bromuro de ciclopropilmetano (17,7 ml, 182 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre 800 ml de agua. Se recogió el precipitado mediante filtración con succión y se repartió entre DCM y NaOH acuoso 0,1 N. Se guardó la capa de DCM y se lavó de nuevo con NaOH acuoso 0,1 N y después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 31,52 g de la 4-ciclopropilmetoxi-2-nitrofenilamina 133A en forma de un sólido naranja.

Ejemplo 133B

Ester terc-butílico del ácido {1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carbonil]pirrolidin-3-il}carbámico.

Se disolvieron éster 2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (602 mg, 1,30 mmol) (que se preparó siguiendo el ejemplo 77E, excepto porque se utilizó la 4-ciclopropilmetoxi-2-nitrofenilamina 133A en lugar la de 5-(2-metoxietoxi)-2-nitro-fenilamina 42A del ejemplo 77C), acetato de paladio (9,0 mg, 0,04 mmol), 1,3-bis(difenilfosfina)propano (16 mg, 0,04 mmol), (+/-)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (484 mg, 2,60 mmol) y trietilamina (400 µl, 2,86 mmol) en 6 ml de DMF y 4 ml de MeOH en un frasco Parr. Se hizo el vacío en el recipiente de la reacción y después se llenó con monóxido de carbono (3,40 atm). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas, después de lo cual se concentró a vacío. Se repartió el residuo resultante entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó de nuevo la capa de DCM con $NaHCO_3$ acuoso saturado y después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM (1:99) proporcionando 139 mg del compuesto del título 133B.

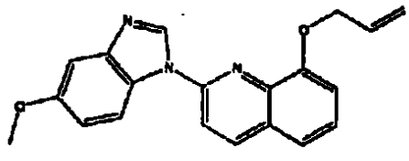
Ejemplo 133C

(3-Aminopirrolidin-1-il)-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]metanona.

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-carbonil]pirrolidin-3-il}carbámico 133B (130 mg, 0,246 mmol) en una disolución de 1 ml de TFA y 1 ml de DCM en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el residuo resultante entre DCM y NaOH acuoso 1 N. Se lavó de nuevo la capa de DCM con NaOH acuoso 1 N, se concentró a vacío y el residuo resultante se repartió entre DCH y NaOH acuoso 1N, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título 133. C.I. m/z 428 [M + 1]

Ejemplo 134

8-Aliloxi-2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolina.

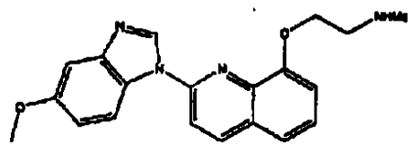


Se disolvió el 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ol

1D (292 mg, 1,00 mmol) en 5 ml de THF anhidro en atmósfera de N_2 seco y se enfrió la mezcla de reacción a 0°C. Se añadió lentamente a esta disolución hidruro de sodio al 60% en aceite (44 mg, 1,1 mmol). Después de reaccionar durante 30 minutos, se añadió bromuro de alilo (100 µl, 1,1 mmol), se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió 1 ml de DMF. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó de nuevo la capa de DCM con $NaHCO_3$ acuoso saturado, después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido rojo. Se cromatografió el sólido rojo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con EtOAc, proporcionando 245 mg del compuesto del título 134 en forma de un sólido marrón. C.I. m/z 332 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,60 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,7, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 1,9, 7,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 135

{2-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-iloxi]etil}metilamina.



Ejemplo 135A

[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-iloxi]acetaldehído.

Se disolvieron la 8-aliloxi-2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolina 134 (245 mg, 0,74 mmol) y N-óxido de trimetilamina dihidratado (101 mg, 0,88 mmol) en 3 ml de DCM anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución tetróxido de osmio (245 mg, 0,74 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente una hora a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se disolvió el residuo resultante en 2 ml de THF. Se añadieron a esta disolución 2 ml de agua seguido de peryodato de sodio (238 mg, 1,11 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado ocasionando la formación de un precipitado. Se recogió el sólido marrón mediante filtración por succión y se secó a vacío proporcionando 214 mg del compuesto del título 135A.

Ejemplo 135B

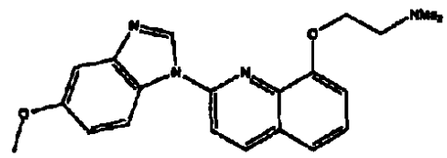
{2-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-iloxi]etil}metilamina.

Se añadieron el [2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-iloxi]acetaldehído 135A (214 mg, 0,64 mmol), 400 µl de AcOH, 1,6 ml de una disolución de metilamina 2M en MeOH y $Na(OAc)_3BH$ (204 g, 0,96 mmol) a 3 ml de DCE en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se repartió entre DCM y NaOH 1 N acuoso. Se lavó otras dos veces la capa de DCM con NaOH acuoso 1 N, después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo inicialmente con MeOH/EtOAc (4:96), después con MeOH/EtOAc/NH_4OH (8:91,9:0,1), después con MeOH/EtOAc/NH_4OH (10:89,9:0,1) y finalmente MeOH/EtOAc/NH_4OH (15:84,9:0,1) proporcionando 28 mg del compuesto del título 135 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 349 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,9, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J= 2,1, 6,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,02 (s ancho, 1H).

Ejemplo 136

{2-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-iloxi]etil}dimetilamina.



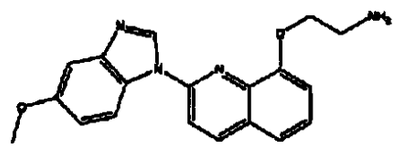
Se añadieron la {2-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-iloxi]etil}metilamina 135 (23 mg, 0,066 mmol), 20 µl de formaldehído al 37% en agua y 20 µl de ácido fórmico, a 500 µl de cloroformo en atmósfera de N_2 seco. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante aproximadamente 2 horas, después de lo cual se concentró a vacío y se repartió entre DCM y NaOH acuoso 1N. Se lavó de nuevo la capa de DCM con NaOH acuoso 1N, después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 20 mg del compuesto del título 136.

C.I. m/z 363 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,67 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,32 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,46 (s, 6H).

Ejemplo 137

2-[2-(5-Metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-

iloxi]etilamina.



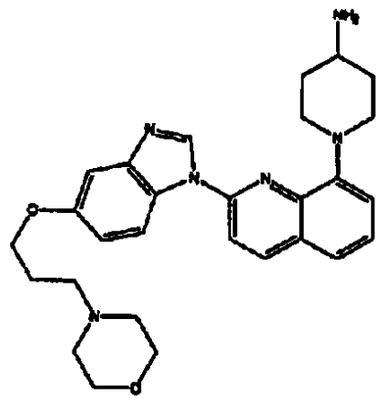
Se disolvió el 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-ol 1D (290 mg, 0,996 mmol) en 5 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió lentamente a esta disolución hidruro de sodio al 60% en aceite (44,1 mg, 1,10 mmol). Después de reaccionar durante 30 minutos, se añadió N-(2-bromoetil)ftalimida (280 mg, 1,10 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C. Después de agitar durante 2 horas a esta temperatura, se añadio K_2CO_3 (360 mg, 2,61 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 80°C. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. Se lavó la capa de EtOAc otras 4 veces con agua, después con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM/hex (50:50) a DCM y después a MeOH/DCM (2:98) proporcionando un sólido blanco. Se disolvió el sólido blanco en 5 ml de EtOH caliente (a reflujo), a los que se añadieron 500 µl de hidrazina anhidra. Después de reaccionar a reflujo durante dos horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró y se lavó la

torta de filtrado con EtOH. Se concentraron a vacío los filtrados combinados y se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM a MeOH/DCM (8:92), que después se cambió a $MeOH/NH_4OH$ (8:91,9:0,1) proporcionando 110 mg del compuesto del título 137 en forma de un sólido blanco.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,60 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,58 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,21 (d, J= 8,7, 1H), 7,60 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,29 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 1,9, 7,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,26 (s ancho, 2H).

Ejemplo 138

Triclorhidrato de 1-[[2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il]]piperidin-4-ilamina.



Ejemplo 138A,B

8-Cloro-2-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-1-il)quinolina y 8-

cloro-2-(6-metoxi-1H-benzoimidazol-1-il)quinolina.

Se combinaron 2,8-dicloroquinolina (11,89 g, 60 mmol), hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,88 g, 72 mmol) y 50 ml de tolueno en atmósfera de nitrógeno y se añadió cuidadosamente con jeringa una disolución que contenía 5-metoxibenzoimidazol (10,67 g, 72 mmol) disuelto en 100 ml de 1-metil-2-pirrolidinona anhidra. Se calentó lentamente la mezcla resultante a 110°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Después de enfriar, se inactivó la mezcla de reacción con 650 ml de agua y después se extrajo varias veces con EtOAc. Se secaron los extractos combinados de EtOAc sobre Na_2SO_4 y se evaporaron, dejando un residuo semisólido que contenía los isómeros del producto del título 138A,B. El espectro de RMN-^{1}H de esta mezcla de productos reveló que la formación del isómero 6-metoxibenzoimidazol-1-ilo estaba favorecida frente a la del isómero 5-metoxibenzoimidazol-1-ilo en una proporción de aproximadamente 3:2. La cristalización fraccionada con EtOH proporcionó tres recogidas cristalinas tempranas que se combinaron dando 7,34 g, que comprendían el isómero 6-metoxibenzoimidazol puro aproximadamente al 90%. La recristalización con EtOH proporcionó cristales con forma de aguja del isómero 6-metoxibenzoimidazol-1-ilo 138A con punto de fusión de 175-176°C.

C.I. m/z 310 [M + 1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,77 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,65 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 9,0, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,00 (dd, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Por último, los esfuerzos de cristalización fraccionada adicionales proporcionaron dos recogidas, 2,157 g de peso combinado, del isómero 5-metoxibenzoimidazol-1-ilo 138B, con punto de fusión de 184-185°C.

RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 8,98 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J= 9,0, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,35 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J= 2,2, 9,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 138C

8-Cloro-2-(5-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)quinolina.

Se añadió una disolución de tribromuro de boro 1,0 M en DCM (20,9 ml, 20,9 mmol) a una disolución preenfriada (-78°C) que contenía la 8-cloro-2-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-1-il)quinolina 138B (2,16 g, 7,0 mmol) en DCM anhidro (28 ml). Se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 22 horas. Se inactivó la reacción por adición de NaOH acuoso 1 N a un pH de aproximadamente 8,8. Después de agitar durante aproximadamente 15 minutos, se eliminaron los sólidos en suspensión por filtración. Se agitaron posteriormente los

sólidos brevemente con NaOH 1N (21 ml, 21 mmol), para hidrolizar los ésteres de borato restantes, y después se neutralizó por adición de HCl 1 N (21 ml, 21 mmol). Se separó el precipitado sólido por filtración, se agitó brevemente con una pequeña cantidad de EtOAc tibio para eliminar las trazas de material de partida y se volvió a filtrar proporcionando 1,91 g, p.f.> 250°C, del producto del título 138C.

C.I. m/z 296 [M +1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,41 (s ancho, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,86 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 7,9, 2H), 7,57 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J= 2,5, 8,7 Hz, 1H).

Ejemplo 138D

8-Cloro-2-[5-(3-morofolinopropoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolina.

Se combinaron la 8-cloro-2-(5-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)quinolina 138C (0,30 g, 1 mmol) y NaH (0,047 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 1,1 mmol) con 3 ml de DMF anhidro en atmósfera de argón, y se dejó reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 4-(3-cloropropil)morfolina (0,199 g, 1,22 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 días. Se inactivó el hidruro de sodio restante, si lo había, por

adición de agua y se evaporaron los disolventes a vacío. Se añadió agua (3 ml) al residuo y se extrajo la mezcla (5 x 20 ml) con cloroformo. Se secaron los extractos combinados de cloroformo sobre Na_2SO_4 y se evaporaron proporcionando un sólido blanquecino. Se agitaron los sólidos con una pequeña cantidad de EtOH y se filtraron, proporcionando 0,157 g del producto del título 138D.

C.I. m/z 423 [M +1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,24 (s, 1H), 8,95 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,57 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 2,5, 9,1 Hz, 1H), 4,08 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,43 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,89 (m, 2H).

Ejemplo 138E

Ester terc-butílico del ácido {1-[[2-[5-(3-Morfolinopropoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il]]piperidin-4-il}carbámico

Se combinaron la 8-cloro-2-[5-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolina 138D (226 mg, 0,53 mmol), BINAP racémico (50 mg, 0,08 mmol), Cs_2CO_3 (243 mg, 0,75 mmol), éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico (214 mg, 1,07 mmol), xilenos (1 ml) y $Pd(OAc)_2$ (12 mg, 0,053 mmol) en atmósfera de argón y se calentaron a reflujo durante 2 días.

Después de dejar enfriar la mezcla, se añadieron hexanos y se decantó varias veces para eliminar los compuestos solubles en hexano. Se agitó el residuo con EtOAc, se filtró y se lavaron los sólidos con EtOAc adicional. Se evaporaron las disoluciones combinadas de EtOAc y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con elución con EtOAc/MeOH. Se combinaron las fracciones que contenían el producto del título 138E y se concentraron proporcionando 130 mg.

C.I. m/z 587 [M +1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,15 (s, 1H), 8,88 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J= 7,9, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,13 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 4,08 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,42 (m, 1H), 2,74 (t, J= 10,8 Hz, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 1,8-1,9 (m, 6H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 138F

Triclorhidrato de 1-[[2-[5-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il]]piperidin-4-ilamina.

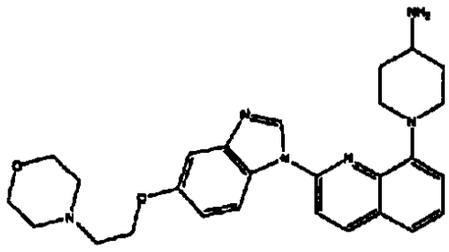
Se agitó el éster terc-butílico del ácido {1-[[2-[5-(3-morfolinopropoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il]]piperidin-4-il}carbámico 138E (98 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente con HCl 4N en dioxano (0,5 ml, 2 mmol). Después de 4 horas, se sometió la mezcla a rotavapor,

proporcionando el producto del título 138 en forma de un sólido amarillo pálido.

C.I. m/z 487 [M +1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,55 (s ancho, 1H), 8,94 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,4 (s ancho, 3H), 8,24 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 4,24 (t, J= 5,6, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,9 (m, 4H), 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 3,1 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,12 (m, 4H).

Ejemplo 139

Triclorhidrato de 1-[[2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il]]piperidin-4-ilamina.



Ejemplo 139A

8-Cloro-2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolina

Se combinaron la 8-cloro-2-(5-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)quinolina 138B (296 mg, 1 mmol) y Cs_2CO_3 (717 mg, 2,2 mmol)

y 3 ml de dioxano anhidro y se calentaron a 80°C durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió clorhidrato de cloruro de morfolinoetilo (223 mg, 1,2 mmol) y siguió el calentamiento a 80°C durante la noche. Se añadieron adicionalmente clorhidrato de cloruro de morfolinoetilo (112 mg, 0,6 mmol) y Cs_2CO_3 (358 mg, 1,1 mmol) y se calentó la mezcla durante otros 2 días. Después de la evaporación del disolvente, se añadió agua (2 ml) al residuo y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó el extracto de EtOAc sobre Na_2SO_4 y se evaporó proporcionando 200 mg del producto del título 139A en forma de un sólido blanquecino.

Ejemplo 139B

Ester terc-butílico del ácido {1-[[2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il]]piperidin-4-il}carbámico.

Se combinaron la 8-cloro-2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolina 139A (182 mg, 0,32 mmol), BINAP racémico (30 mg, 0,05 mmol), Cs_2CO_3 (145 mg, 0,45 mmol), éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico (127 mg, 0,64 mmol), xilenos (1 ml) y $Pd(OAc)_2$ (7,1 mg, 0,032 mmol) en atmósfera de argón y se calentaron a reflujo durante 2 días. Se procesó esta reacción de la misma manera que en el ejemplo 138E, incluyendo la cromatografía, proporcionando 120 mg del

producto del título 139B.

Ejemplo 139C

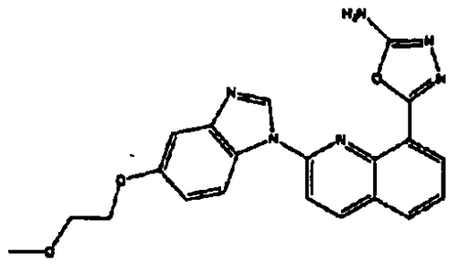
Triclorhidrato de 1-[[2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il]]piperidin-4-ilamina.

Se agitó el éster terc-butílico del ácido {1-[[2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il]]piperidin-4-il}carbámico 139B (121 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente con HCl 4 N en dioxano (0,63 ml, 2,5 mmol). Después de 4 horas se sometió la mezcla a rotavapor y se agitó brevemente el residuo con dioxano anhidro nuevo. La filtración proporcionó el producto del título 139 en forma de un sólido amarillo pálido.

C.I. m/z 473 [M +1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,67 (s ancho, 1H), 8,92 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,62 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,50 (s ancho, 3H), 8,21 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,69 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,55 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 2,5, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 3,97 (d, J= 11,2 Hz, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,6-3,5 (m, 4H), 3,21-3,24 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,09 (m, 4H).

Ejemplo 140

5-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-[1,3,4]oxadazol-2-ilamina.



Ejemplo 140A

Hidrazida del ácido 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-carboxílico.

Se disolvió el éster metílico del ácido 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-carboxílico 127 (1,00 g, 2,66 mmol) en 10 ml de THF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución 400 μl de hidrazina anhidra y se agitó la disolución durante 18 horas a temperatura ambiente. Se concentró la disolución a vacío y se repartió el residuo resultante entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó la capa de DCM de nuevo con $NaHCO_3$ acuoso saturado, después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con MeOH/DCM (5/95) proporcionando 553 mg del compuesto del título 140A en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 140B

5-{2-[5-(2-Metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina.

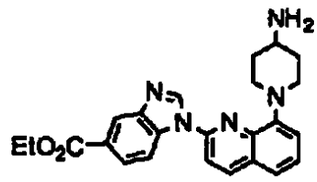
Se disolvieron la hidrazida del ácido 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-carboxílico 140A (403 mg, 1,07 mmol) y $NaHCO_3$ (275 mg, 3,28 mmol) en una disolución de 5 ml de 1,4-dioxano y 5 ml de agua. Se añadieron a esta disolución 500 µl de una disolución de bromuro de cianógeno 3 M en DCM. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 48 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se lavó la capa de DCM con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se formó un precipitado en el filtrado que se recogió mediante filtración con succión y se secó a vacío proporcionando 83,7 mg del compuesto del título 140 en forma de un sólido amarillo.

C.I. m/z 403 [M +1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,75 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,68 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,20 (dd, J= 1,2, 8,3 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,28 (d, J= 2,5 Hz, 3H), 6,97 (dd, J= 2,5, 8,7, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).

Ejemplo 141

1-[8-(4-Aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-

carboxilato de etilo



Ejemplo 141A,B

1-(8-Cloroquinolin-2-il)benzoimidazol-5-carboxilato de etilo y 1-(8-cloroquinolin-2-il)benzoimidazol-6-carboxilato de etilo.

Se combinaron 2,8-dicloroquinolina (13,3 g, 67,2 mmol), hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,75 g, 68,8 mmol), 55 ml de tolueno y 109 ml de 1-metil-2-pirrolidinona en atmósfera de nitrógeno. Se añadió benzoimidazol-5-carboxilato de etilo (12,81 g, 67,4 mmol) en porciones durante un periodo de 10 minutos y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 20 horas. Se diluyó la mezcla enfriada con EtOAc (aproximadamente 450 ml) y se añadió lentamente agua (aproximadamente 600 ml) para facilitar la cristalización del producto. La filtración proporcionó 25 g de cristales gris claro que, por análisis de RMN-^{1}H, mostraron que contenían ambos regioisómeros del título 141A,B en una proporción de aproximadamente 3 a 2 a favor del regioisómero 5-carboxilato 141A. La cristalización fraccionada con cloroformo/etanol permitió la separación de

los regiosiómeros.

Regioisómero éster 5' 141A: C.I. m/z 352 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,91 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 8,7, 1H), 7,92 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 4,43 (q, J=- 7 Hz, 2H), 1,44 (t, J= 7 Hz, 3H).

Regioisómero éster 6' 141B: C.I. m/z 352 [M + 1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 9,70 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,40 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,51 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 4,44 (q, J= -7,2 Hz, 2H), 1,46 (t, J= 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 141C

1-[8-(4-terc-Butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxilato de etilo.

Se combinaron el 1-(8-cloroquinolin-2-il)benzoimidazol-5-carboxilato de etilo 141A (3,00 g, 8,53 mmol), BINAP racémico (806 mg, 1,29 mmol), Cs_2CO_3 (4,00 g, 12,3 mmol), éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico (3,49 g, 17,4 mmol), xilenos (26 ml) y $Pd(OAc)_2$ (198 mg, 0,88 mol) en atmósfera de argón y se calentaron a reflujo durante 3 días. Después de enfriar, se añadieron hexanos (25 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Se eliminaron los sólidos por

filtración y se lavaron repetidamente con hexanos (5 x 30 ml). Se extrajeron los sólidos con EtOAc (3 x 500 ml), y se combinaron y evaporaron las disoluciones de EtOAc, dejando 4,18 g de una espuma negra verdosa. Se aisló el producto del título 141C (2,06 g) en forma de cristales amarillo pálido (p.f.: 170-175°C) después de cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc) seguido de una breve trituración con éter etílico.

Ejemplo 141D

1-[8-(4-Aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxilato de etilo.

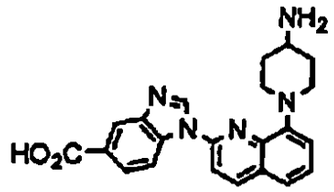
Se agitó 1-[8-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxilato de etilo 141C (125 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente con HCl 4 N en dioxano (0,62 ml, 2,5 mmol). Después de 4 horas se evaporó la mezcla a presión reducida. Se suspendió el residuo sólido brevemente en 0,5 ml de éter etílico, se filtró y se secó a vacío proporcionando el producto del título 141 en forma de una sal clorhidrato.

C.I. m/z 416 [M +1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,93 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,62 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 8,7, 1H), 8,16 (s ancho, 3H), 7,68 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 4,36 (q,

J= 7 Hz, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 2H), 1,36 (t, J= 7Hz, 3H).

Ejemplo 142

Acido 1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxílico.



Ejemplo 142A

Acido 1-[8-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxílico.

Se combinaron el 1-[8-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxilato de etilo 141C (1,300 g, 2,52 mmol), 1,4 dioxano (5,2 ml), MeOH (1,3 ml) y NaOH acuoso 1N (3,9 ml, 3,9 mmol) y se calentaron a 70°C durante 1 hora. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió lentamente HCl acuoso 1N (3,9 ml, 3,9 mmol) con agitación, seguido de 120 ml de EtOAc. Se eliminaron los sólidos precipitados por filtración, proporcionando 0,916 g del producto del título 142A. Se recuperaron 264 mg adicionales de compuesto 142A por evaporación de la capa de filtrado de

EtOAc.

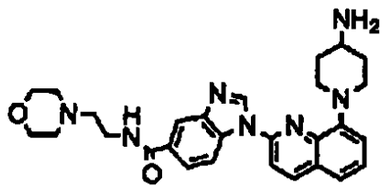
Ejemplo 142B

Acido 1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxílico.

Se agitó el ácido 1-[8-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxílico 142A (51 mg, 0,105 mmol) a temperatura ambiente con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,26 ml, 1,04 mmol). Después de 4 horas se evaporó la mezcla a presión reducida. Se supendió brevemente el residuo sólido en 1 ml de Et_2O, se filtró y se secó a vacío proporcionando el producto del título 142 en forma de una sal clorhidrato. C.I. m/z 388 [M +1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,95 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 8,7, 1H), 8,08 (ancho, 3H), 7,66 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,34 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 3,85-3,88 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,95-1,98 (m, 2H).

Ejemplo 143

N-(4-Morfolino)etil-1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxamida.



Ejemplo 143A

N-(4-Morfolino)etil-1-[8-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxamida.

Se combinaron el ácido 1-[8-(4-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxílico 142A (146 mg, 0,30 mmol), DMF (1 ml) y 1,1'-carbonildiimidazol y se agitaron en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 4-(2-aminoetil)morfolina (0,050 ml, 0,38 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron EtOAc (10 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se eliminó por filtración el precipitado blanco y se secó a vacío proporcionando 158 mg del compuesto del título 143A.

Ejemplo 143B

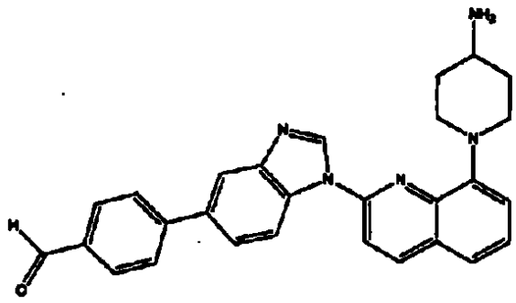
N-(4-Morfolino)etil-1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxamida.

Se agitó la N-(4-morfolino)etil-1-[8-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxamida 143A (133 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente con HCl 4N (2,0 ml, 8 mmol) en dioxano. Después de 4 horas, se evaporó la mezcla a presión reducida, se añadieron 2 ml de 1,4-dioxano y se evaporó dos veces, dejando un residuo sólido que se suspendió brevemente en 3 ml de Et_2O, se filtró y se secó a vacío proporcionando el producto del título 143 en forma de su sal di-HCl.

C.I. m/z 500 [M +1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 9,43 (s, 1H), 9,07-9,12 (m, 2H), 8,61 (m, 2H), 8,46 (ancho, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 2H), 3,78-3,84 (m, 4H), 3,57-3,68 (m, 2H), 3,36-3,38 (m, 2H), 3,11-3,23 (m, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,11 (m, 4H).

Ejemplo 144

4-{1-[8-(4-Aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}benzaldehído.

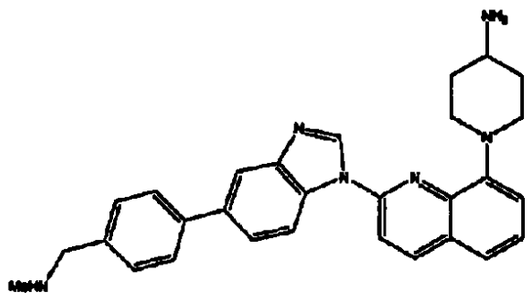


Se siguió el mismo procedimiento que se utilizó en el ejemplo 118, excepto porque se utilizó ácido 4-formilbencenoborónico en lugar del ácido fenilborónico del ejemplo 118B, para proporcionar el compuesto del título 144 en forma de la sal di-HCl.

C.I. m/z 448 [M +1]; RMN-^{1}H (DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 9,56 (5, 1H), 9,08 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,64 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,40 (s ancho, 4H), 8,33 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,02 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,14 (m, 4H).

Ejemplo 145

1-{2-[5-(4-Metilaminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina.



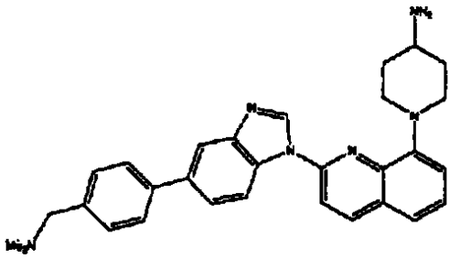
Se disolvió el 4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}benzaldehído 144 (205 mg, 0,374 mmol) en una disolución de 3 ml de MeOH y 2 ml de DCE en atmósfera de N_2 seco. Se añadieron a esta disolución 935 µl de una disolución de metilamina 2,0 M en MeOH, y después se añadió gota a gota AcOH hasta que el pH de la disolución fue de aproximadamente 5. Se añadió a esta disolución $NaCNBH_3$ (47 mg, 0,75 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió posteriormente entre una disolución de 2-propanol/DCM (18:82) y NaOH acuoso 0,1 N. Se lavó la capa acuosa otras dos veces con una disolución de 2-propanol/DCM (18:82). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a vacío proporcionando una espuma amarilla. Se cromatografió la espuma sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH/NH_4OH (2/97,8/0,2) a DCM/MeOH/NH_4OH (10/89,8/0,2) proporcionando 83 mg de una espuma amarilla. Se disolvió la espuma en 2 ml de EtOH en un vial a presión. Se añadieron a esta disolución 50 µl de HCl

concentrado. Se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 90°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 2 horas. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se recogió el precipitado resultante mediante filtración con succión. Se secó el sólido a vacío proporcionando 82 mg de la sal tri-HCl del compuesto del título 145 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 463 [M +1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 10,57 (s, 1H), 8,90 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,75 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,16 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,41 (m, 2H).

Ejemplo 146

1-{2-[5-(4-Dimetilaminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina.



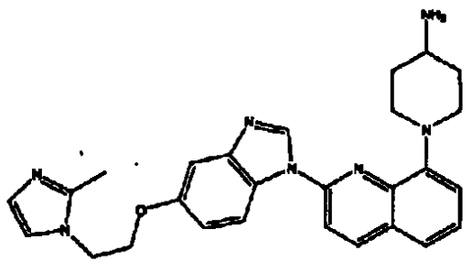
Se siguió el mismo procedimiento que el utilizado que en el ejemplo 145, excepto porque se utilizó una disolución de

dimetilamina 2,0 M en MeOH en lugar de una disolución de metilamina 2,0 M en MeOH para proporcionar la sal tri-HCl del compuesto del título 146 en forma de un sólido blanco.

C.I. m/z 477 [M +1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 10,74 (s, 1H), 8,97 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,28 (m, 4H), 7,97 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,72 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,61 (m, 2H), 2,49 (m, 2H).

Ejemplo 147

1-(2-{5-[2-(2-Metilimidazol-1-il)etoxi]benzoimidazol-1-il}quinolin-8-il)piperidin-4-ilamina.



Ejemplo 147A

Ester 2-{1-[8-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-iloxi}etílico del ácido metanosulfónico.

Se añadieron el 2-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-iloxi}etanol 83 (1,89 g, 4,68 mmol)

y dicarbonato de di-terc-butilo (1,02 g, 4,68 mmol) a una disolución de 40 ml de DCM anhidro y 20 ml de THF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción heterogénea a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se añadieron 1,2 ml de NEt_3 seguido de 2,10 ml de cloruro de metanosulfonilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas y después se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se guardó la capa de DCM y se lavó otras dos veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando una espuma amarilla como el compuesto del título 147A, que se utilizó sin más purificación.

Ejemplo 147B

1-(2-{5-[2-(2-Metilimidazol-1-il)etoxi]benzoimidazol-1-il}quinolin-8-il)piperidin-4-ilamina.

Se suspendieron el éster 2-{1-[8-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-iloxi}etílico del ácido metanosulfónico 147A (344 mg, 0,591 mmol) en 2,0 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución heterogénea 2-metilimidazol (53 mg, 0,65 mmol) seguido de hidruro de sodio (al 60% en aceite) (16 mg, 0,65 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C. Después de 1 hora, se enfrió la mezcla

de reacción a temperatura ambiente y se añadieron 26 mg adicionales de hidruro de sodio (al 60% en aceite).

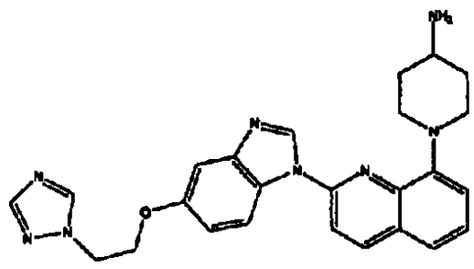
Se volvió a calentar la mezcla de reacción a 60°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se inactivó después con agua. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el aceite marrón resultante entre DCM y NaOH acuoso 1,0 N. Se guardó la capa de DCM y se lavó otras dos veces con NaOH acuoso 1,0 M, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío. Se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH/NH_4OH (2/97,8/0,2) a DCM/MeOH/NH_4OH (10/89,8/0,2) proporcionando 158 mg de una espuma amarilla. Se disolvió la espuma en 1 ml de TFA en atmósfera de N_2 seco y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el residuo resultante entre DCM y NaOH acuoso 0,1 M. Se lavó la capa acuosa otras dos veces con DCM. Los extractos de DCM se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 128 mg del compuesto del título 147.

C.I. m/z 468 [M +1]; RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,26 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,91 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 3,88 (m,

2H), 2,88 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,86 (s ancho, 2H), 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 148

1-{2-[5-(2-[1,2,4]Triazol-1-iletoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina.



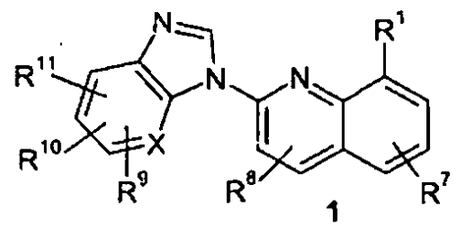
Se suspendieron el éster 2-{1-[8-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-iloxi}etílico del ácido metanosulfónico 147A (500 mg, 0,860 mmol) en 2,0 ml de DMF anhidro en atmósfera de N_2 seco. Se añadió a esta disolución heterogénea 1,2,4-triazol (65 mg, 0,95 mmol) seguido de hidruro de sodio (al 60% en aceite) (23 mg, 0,95 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se inactivó con agua. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el aceite marrón resultante entre una disolución de 2-propanol/DCM (18:82) y NaOH acuoso 0,1 M. Se guardó la capa orgánica y se lavó otras

dos veces con NaOH acuoso 0,1 M, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo. Se cromatografió el aceite amarillo sobre gel de sílice ultrarrápido eluyendo con DCM/MeOH/NH_4OH (1,5/98,4/0,1) proporcionando 126 mg de una espuma amarilla. Se disolvió la espuma en 2 ml de EtOH en un vial a presión. Se añadieron a esta disolución 75 µl de HCl concentrado. Se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 90°C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se recogió el precipitado resultante mediante filtración con succión. El sólido se secó a vacío proporcionando 86 mg de la sal di-HCl del compuesto del título 148 en forma de un sólido amarillo. C.I. m/z 455 [M +1]; RMN-^{1}H (CD_3OD) δ 10,46 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,84 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,54 (dd, J= 2,5, 9,1, Hz, 1H), 7,50 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,60 (m, 3H), 2,37 (m, 4H).

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1:



1

o una sal farmacéuticmente aceptable, profármaco o solvato del mismo, fórmula en la que:

X es CH o N,

R^1 se selecciona de $-(CR^4R^5)_tC(O)OR^3$, $-(CR^4R^5)_tC(O)NR^3R^4$, $-(CR^4R^5)_tOR^3$, $-(CR^4R^5)_tC(O)$(cicloalquilo C_3-C_{10}), $-(CR^4R^5)_tC(O)$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^4R^5)_tC(O)$(heterociclo de 4 a 10 miembros) $-(CR^4R^5)_tC(O)$(cicloalquilo C_3-C_{10}), $-(CR^4R^5)_t$(arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_tC(O)$(heterociclo de 4 a 10 miembros), en los que cada t es independientemente un número entero de 0 a 5, estando condensados opcionalmente los citados restos R^1 cicloalquilo, arilo y heterocíclico con un anillo bencénico, un grupo cicloalquilo C_5-C_8 o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros; los restos

$-(CR^4R^5)_t-$ de los grupos R^1 antes mencionados incluyen opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono cuando t es un número entero entre 2 y 5; cada uno de los grupos R^1

antes mencionados está sustituido opcionalmente con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de $-NR^3R^4$, $-OR^3$, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10}, en los que los citados grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están sustituidos con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$; y los grupos R^1 antes mencionados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos R^2,

cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10}, alquinilo C_2-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}), $-S(O)_j$(alquilo C_1-C_6), en los que j es un número entero de 0 a 2, $-(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}), $-O(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}), $-NR^4(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}), $-O(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros), $-NR^4(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros), $-(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros) y $-(CR^4R^5)_m$(cicloalquilo C_3-C_{10}), en los que cada m es independientemente un número entero de 0 a 4; los citados grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen opcionalmente 1 ó 2 heterorrestos seleccionados de O, $-S(O)_j-$ (en el que j es un número entero de 0 a 2) y

-N(R^3)-, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí, y con la condición de que un átomo de o, un átomo de S o un átmo de N no estén unidos directamente a un triple enlace ni a un doble enlace no aromático; los citados grupos R^2 cicloalquilo, arilo y heterocíclico están condensados opcionalmente con un grupo arilo C_6-C_{10}, con un grupo cicloalquilo C_5-C_8 o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros; y los citados grupos R^2 alquilo, cicloalquilo, arilo y heterocíclico están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-OR^3$, alquilo C_1-C_{10}, $-(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros), en los que cada m es independientemente un número entero que varía de 0 a 4,

cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, $-(CR^4R^5)_m$(arilo C_6-C_{10}) y $-(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros), en los que cada m es independientemente un número entero de 0 a 4; el citado grupo alquilo incluye opcionalmente 1 ó 2 heterorrestos seleccionados de O, $-S(O)_j$- (en el que j es un número entero que varía de 0 a 2) y -N(R^4)-, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos

directamente entre sí; los citados grupos R^3 cicloalquilo, arilo y heterocíclico están condensados opcionalmente con un grupo arilo C_6-C_{10}, un grupo cicloalquilo C_5-C_8 o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros; y los sustituyentes R^3 antes mencionados, excepto H, están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, hidroxi, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6, cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

o, cuando R^4 y R^5 están unidos al mismo átomo de carbono o nitrógeno, R^4 y R^5 junto con los citados átomos de carbono o de nitrógeno se pueden unir formando un anillo de 4 a 10 miembros que puede ser carbocíclico o heterocíclico,

cada R^6 se selecciona de los sustituyentes dados en la definición de R^3, con la excepción de que R^6 no es hidrógeno,

cada uno de R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo de sustituyentes dados en la definición de R^2.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es arilo C_6-C_{10} o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cada uno de los grupos R^1 antes mencionados está sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de $-NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_3 y en el que los

citados grupos alquilo están sustituidos con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$; y los grupos R^1 antes mencionados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos R^2;

y cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, oxo (=O), $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-(CR^4R^5)_m$(heterociclo de 4 a 10 miembros) y $-(CR^4R^5)_m$(cicloalquilo C_3-C_{10}); y los citados grupos alquilo contienen 1 ó 2 heterorrestos seleccionados de O, $-S(O)_j-$ (en el que j es un número entero de 0 a 2) y $-N(R^3)-$, con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y un átomo de S no estén unidos directamente entre sí; y los citados grupos R^2 alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_{10}, en los que cada m es independientemente un número entero que varía de 0 a 4.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es piperidinilo, piperazinilo o fenilo, en el que los citados grupos R^1 están sustituidos con $-NR^3R^4$, oxo (=O), $-OR^3$ y alquilo C_1-C_3 y en el que el citado grupo alquilo está sustituido opcionalmente con 1 ó 2 grupos seleccionados

independientemente de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$; y los grupos R^1 antes mencionados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos R^2.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que los citados grupos R^1 están sustituidos con $-NR^3R^4$, oxo (=O), $-OR^3$ o alquilo C_1-C_3, en el que el citado grupo alquilo está sustituido opcionalmente con $-NR^3R^4$.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo sustituido con pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo que está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_{10}; y R^{11} es $-OR^3$.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^1 es 4-pirrolidin-1-ilmetilfenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_{10}; y R^{11} es $-OR^3$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R^{11} está unido en la posición 5 del resto benzoimidazol del compuesto de fórmula 1 y es $-OR^3$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en

el que R^{11} está unido en la posición 5 del resto benzoimidazol del compuesto de fórmula 1 y es 2-metoxietoxi.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, estando sustituido opcionalmente el citado R^1 con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_{10}.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R^1 es pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo sustituidos con $-NR^3R^4$ y sustituidos opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-OR^3$ y alquilo C_1-C_{10}; y R^{11} es $-OR^3$.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 9, en el que R^{11} está unido en la posición 5 del resto benzoimidazol del compuesto de fórmula 1 y es $-OR^3$ y R^9 y R^{10} son H.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que R^{11} está unido en la posición 5 del resto benzoimidazol del compuesto de fórmula 1 y es 2-metoxietoxi y R^9 y R^{10} son H.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

el que R^9 es $-C(O)R^3$, en el que R^3 es pirrolidin-1-ilo o azetidin-1-ilo y en el que los citados grupos R^3 están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, hidroxi, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo formado por:

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperindin-4-ilamina,

1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol,

1-{2-[5-(piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}metilamina,

{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}dimetilamina,

ciclopropil{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}amina,

terc-butil{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il)bencil}amina,

4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencilamina,

1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

{1-2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

1-[2-(5-trifluorometoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}metilamina,

ciclopropil{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}amina,

terc-butil{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}amina,

{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}dimetilamina,

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona,

1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ona,

1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol,

terc-butil{1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}amina,

{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperi-

din-4-il}metilamina,

2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)-8-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]oct-6-il)quinolina,

4-dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol,

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]-4-metilaminometilpiperidin-4-ol,

4-aminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol,

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]pirrolidin-3-ilamina,

1-(2-benzoimidazol-1-ilquinolin-8-il)piperidin-4-ilamina,

1-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilquinolin-8-il)piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(4-metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-aminopropoxi)bencimidiazol-1-il]quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(2-dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(piridin-4-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(piridin-3-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

éster etílico del ácido 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidina-4-carboxílico,

ácido 1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidina-4-carboxílico,

4-dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

N-{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}acetamida,

N-{1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}acetamida,

1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}urea,

4-aminometil-1-{2-[5-(piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

ciclopropil-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-

il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)amina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)dimetilamina,

1-[2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metilamina,

(1-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)dimetilamina,

{1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}metilamina,

{1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

2-amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)acetamida,

(S)-2-amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)propionamida,

(R)-2-amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)propionamida,

2-amino-N-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)isobutiramida,

1-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)piridin-3-ilmetilamina,

4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol,

[2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenoxi)etil]dimetilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina,

[2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etil]dimetilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-il)quinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-piridin-3-ilmetilpiperazin-1-il)quinolina,

2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,

(S)-2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ona,

(S)-2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ona,

2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etanona,

1-aminociclopropil-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)metanona,

2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etilamina,

(R)-2-amino-3-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ol,

3-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-ilamina,

(S)-1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}pirrolidin-3-ilamina,

(R)-1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}pirrolidin-3-ilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piridin-3-ilquinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(6-metoxipiridin-3-il)quinolina,

éster metílico del ácido 4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}benzoico,

1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-4-metilpiperidin-4-ilamina,

1-[2-(6,7-dihidro-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftalen-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

2-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-ilquinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-iloxi)etanol,

4-ciclopropilaminometil-1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

dimetilamida del ácido 1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-sulfónico,

1-[2-(6-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-

il]piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5,6-dimetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

2-dimetilamino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etanona,

1-[2-(5-benciloxibenzoimidazol-1-il])quinolin-8-il]-4-metilpiperidin-4-ol,

(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)dimetilamina,

(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)metilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)quinolina,

2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilamino)etanol,

4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-cis-pirrolidina-3,4-diol,

(R,R)-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-trans-pirrolidina-3,4-diol,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilpirrolidin-3-ol,

(R)-(1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol,

(S)-(1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)azetidin-3-ol,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]quinolina,

éster terc-butílico del ácido 4-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperazina-1-carboxílico,

éster terc-butílico del ácido [1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperidin-4-il]carbámico,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperidin-4-ilamina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metanol,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)metilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-[4-(4-metilpi-

perazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]quinolina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)dimetilamina,

1-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)pirrolidin-3-ol,

C-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-il)metilamina,

1-{2-[5-(2-dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-4-metilpiperidin-4-ol,

1-{2-[5-(2-dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

(S,S)-(1-4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-trans-pirrolidina-3,4-diol,

4-{2-[5-(3-aminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol,

4-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol,

1-[2-(5-fenilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-piridin-4-ilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-piridin-3-ilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(4-aminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

éster metílico del ácido 4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}benzoico,

4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}fenol,

éster metílico del ácido 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolina-8-carboxílico,

éster metílico del ácido 2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolina-8-carboxílico,

(2-dimetilaminoetil)amida del ácido 2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolina-8-carboxílico,

éster metílico del ácido 2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolina-8-carboxílico,

[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]pirrolidin-1-ilmetanona,

[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]morfolin-4-ilmetanona,

[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-1-ilmetanona,

(3-aminopirrolidin-1-il)-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]metanona,

8-aliloxi-2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolina,

{2-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolina-8-iloxi]etil}metilamina,

{2-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-iloxi]etil}dimetilamina,

2-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-iloxi]etilamina,

triclorhidrato de 1-({2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il})piperidin-4-ilamina,

triclorhidrato de 1-({2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il})piperidin-4-ilamina,

5-{2-[5-(2-metoxieoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina,

1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxilato de etilo,

ácido 1-{8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxílico,

N-(4-morfolino)etil-1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxamida,

4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}benzaldehído,

1-{2-[5-(4-metilaminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(4-dimetilaminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-(2-{5-[2-(2-metilimidazol-1-il)etoxi]benzoimidazol-1-

il}quinolin-8-il)piperidin-4-ilamina y

1-{2-[5-(2-[1,2,4]triazol-1-iletoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

y las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de los compuestos antes mencionados.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo formado por:

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-ol,

1-{2-[5-(piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}metilamina,

{4-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}dimetilamina,

1-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

{1-2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}metilamina,

{4-[2-(5-etoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]bencil}dimetilamina,

{1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}metilamina,

4-dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol,

1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]-4-metilaminometilpiperidin-4-ol,

4-aminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ol,

1-{2-[5-(4-metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-aminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(2-dimetilaminoetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(piridin-4-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-benciloxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(piridin-3-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-

8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

4-dimetilaminometil-1-[2-(5-metoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

4-aminometil-1-{2-[5-(piridin-2-ilmetoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ol,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)dimetilamina,

1-[2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metilamina,

(1-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)dimetilamina,

{1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}metilamina,

{1-[2-(5-ciclopropilmetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-il}dimetilamina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)piridin-2-ilmetilamina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)piridin-3-ilmetilamina,

4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol,

[2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenoxi)etil]dimetilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-piperazin-1-ilquinolina,

[2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etil]dimetilamina,

2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona,

(S)-2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ona,

(S)-2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)propan-1-ona,

2-amino-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etanona,

2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperazin-1-il)etilamina,

3-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-ilamina,

1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}-4-metilpiperidin-4-ilamina,

2-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-iloxi)etanol,

1-[2-(5,6-dimetoxibenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-[2-(6,7-dihidro-5,8-dioxa-1,3-diazaciclopenta[b]naftalen-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-

il}bencil)dimetilamina,

(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)metilamina,

2-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilamino)etanol,

4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-(4-pirrolidin-1-ilmetilfenil)quinolina,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-cis-pirrolidina-3,4-diol,

(R,R)-1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-trans-pirrolidina-3,4-diol,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencilpirrolidin-3-ol,

(R)-(1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol,

(S)-(1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)pirrolidin-3-ol,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)azetidin-3-ol,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil]quinolina,

1-(4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)piperidin-4-ilamina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-il)metanol,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)metilamina,

2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]-8-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]quinolina,

(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilmetil)dimetilamina,

C-(1-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il)quinolin-8-il}piperidin-4-il)metilamina,

(S,S)-(1-4-{2-[5-(2-metoxietoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}bencil)-trans-pirrolidina-3,4-diol,

4-{2-[5-(3-dimetilaminopropoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}fenol,

1-[2-(5-fenilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-piridin-4-ilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(3-metoxifenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-[2-(5-piridin-3-ilbenzoimidazol-1-il)quinolin-8-

il]piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(6-metoxipiridin-3-il)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(4-aminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

éster metílico del ácido 4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}benzoico,

4-{1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}fenol,

triclorhidrato de 1-({2-[5-(3-morfolinoetoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il})piperidin-4-ilamina,

1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxilato de etilo,

N-(4-morfolino)etil-1-[8-(4-aminopiperidin-1-il)quinolin-2-il]benzoimidazol-5-carboxamida,

1-{2-[5-(4-metilaminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-{2-[5-(4-dimetilaminometilfenil)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

1-(2-{5-[2-(2-metilimidazol-1-il)etoxi]benzoimidazol-1-il}quinolin-8-il)piperidin-4-ilamina y

1-{2-[5-(2-[1,2,4]triazol-1-iletoxi)benzoimidazol-1-il]quinolin-8-il}piperidin-4-ilamina,

y las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de los compuestos antes mencionados.

16. Un procedimiento para el tratamiento del desarrollo anormal de células en un mamífero, procedimiento que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es eficaz para tratar el desarrollo anormal de células.

17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el citado desarrollo anormal de células es un cáncer.

18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el citado cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de las gándulas adrenales, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia aguda o crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central,

linfoma primario del sistema nervioso central, tumores de la médula espinal, glioma de células madre del cerebro, adenoma de la hipófisis o una combinación de uno o más de los cánceres antes mencionados.

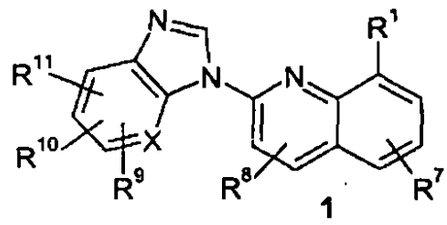
19. Una composición farmacéutica para el tratamiento del desarrollo anormal de células en un mamífero, composición que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1 que es eficaz para tratar el desarrollo anormal de células y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el citado desarrollo anormal de células es un cáncer.

519

Resumen

La invención se refiere a compuestos de fórmula 1



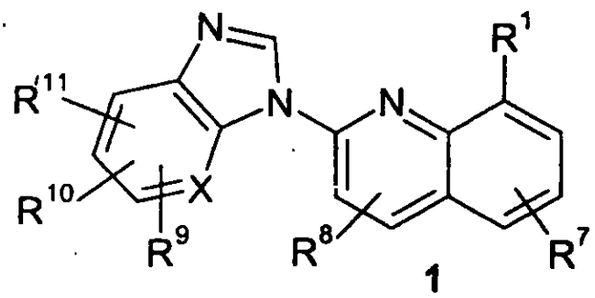
1

y a sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y solvatos de los mismos, fórmula en la que R^1, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son como se han definido en la presente Memoria. La invención se refiere también a procedimientos para tratar el desarrollo anormal de células, como un cáncer, en mamíferos administrando los compuestos de fórmula 1 y a composiciones farmacéuticas para tratar dichos trastornos que contienen los compuestos de fórmula 1. La invención se refiere también a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula 1.

520 522

arte final
para publicación

521 522



1

Folios
254, 255 y 256
Tarjetas

522

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion 00098398 00000000 Folios 528
Fecha (AMD) 2000-11-28 17 21 09
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAL
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

y Comercio
ENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones 493 [ ]
- Resumen 521 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]
- Poder, cuado proceda 4/ y 5 [ ]
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente [ ]
- Firma del solicitante o apoderado 2 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]
- Poder, cuado proceda [ ]
- Firma del solicitante o apoderado [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2 3-4
Fax 281 31 25 e-mail mfo@sic.gov co
Santa Fe de Bogotá D C Colombia

530
523

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, DC

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	00-90990
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0629
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el Inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k,Dec 486/2000).

- Debe indicarse el domicilio de los inventores (Art. 27-e, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 MAR. 2001.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia