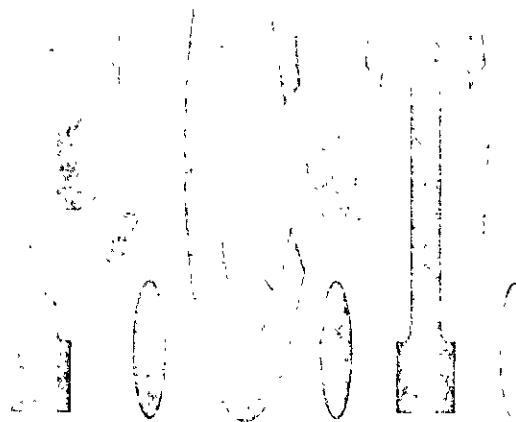


Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-108774

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "PROCESO PARA PREPARACION DE 7-SUSTITUIDO-3-QUINOLINA Y 3-QUINOL-4-ONA
CARBONITRILOS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 215/54

71. SOLICITANTE WYETH HOLDINGS CORPORATION

DOMICILIO MADISON, ESRADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 28 OCT. 2004

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04106774 00000000 Folios: 144
 Fecha (RND): 2004-10-20 17:12:40
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
② SOLICITANTE (71)	Nombre: WYETH HOLDINGS CORPORATION Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US) Nacionalidad o domicilio: Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América Lugar de Constitución: MAINE, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED A RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BOSCHELLI, Diana, Harris; WANG, Yanong, Daniel; JOHNSON, Steven, Lawrence y BERGER, Dan, Maarten Dirección: 3A Elyea Drive, New City, NY 10956; 14 Blue Heron Road, Nanuet, NY 10954; Flint Village 308-10B, Buffalo, NY 14261-0090 y 8 Irion Drive, New City, NY 10956 Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
⑤ PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/US03/13149</u>		Fecha <u>29/04/03</u>	
Publicación Internacional No. <u>WO 03/093241 A1</u>		Fecha <u>13/11/03</u>	
⑥ Título (54) "PROCESO PARA PREPARACIÓN DE 7-SUSTITUIDO-3-QUINOLINA Y 3-QUINOL-4-ONA CARBONITRILOS"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07D 215/54</u>			
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	30/04/02	60/376.456
⑨ Comprobante de Pago No. <u>04-81.713</u> Fecha: <u>Octubre 15 de 2004</u>			

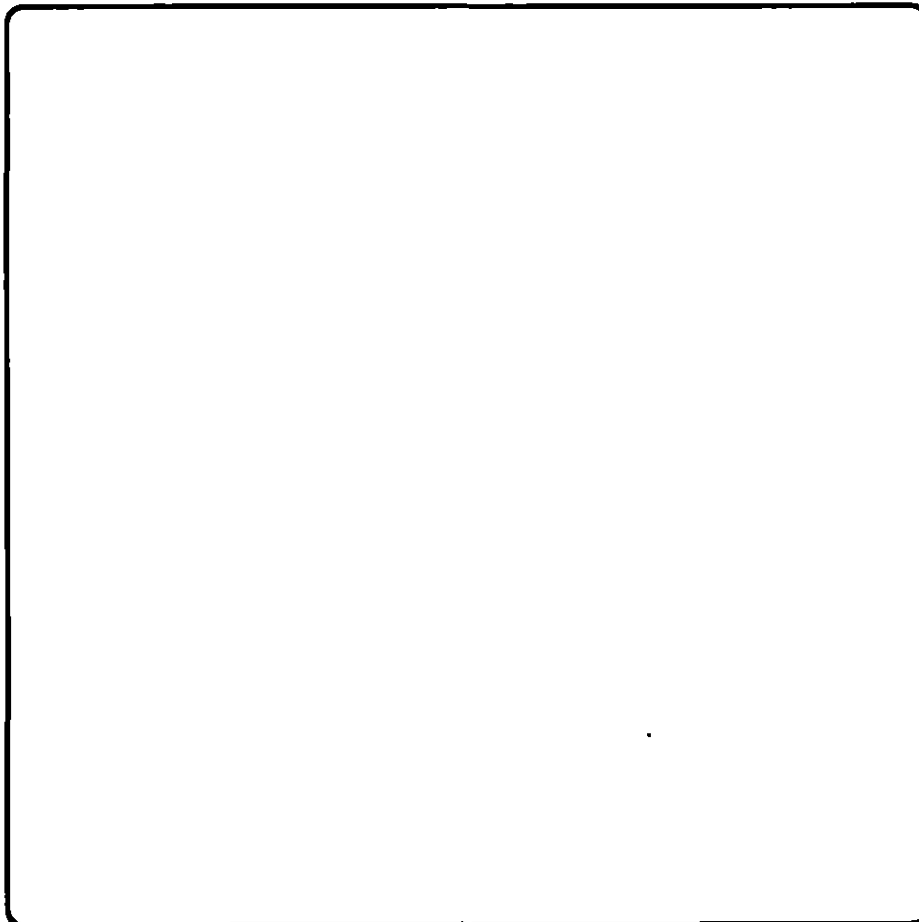
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

NIT : 80017601

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 84188774 80000000 Folios: 144
Fecha (GND): 2004-10-28 17:12:48
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 81,713
FECHA : OCTUBRE 15 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713711	15/10/2004	5,208,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

de Kiran folios 3-7
Extracto y tarjetas publicaciones
2004-11-17.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente: AM100856	PARA FUTURAS ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional ACCIONES (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US03/13149	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/04/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 30/04/2002
Solicitante WYETH HOLDINGS CORPORATION		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

PROCESO PARA PREPARACIÓN DE 7-SUSTITUIDO-3-QUINOLINA-3-QUINOLINA Y 3-QUINOL-4-ONA CARBONITRILOS

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

☒ Ninguna de las figuras.

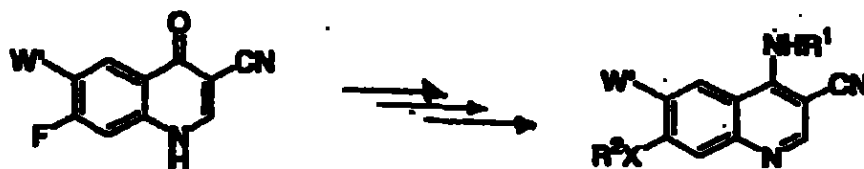
4 REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US 03/13149

Casilla III. Texto del Resumen (Continuación del Item 5 de la primera hoja)

Existe un proceso para la preparación de 7-sustituido-3-quinolina carbonitrilos e intermediarios útiles en un proceso para preparar 7-sustituido-3-quinolina carbonitrilos y sales aceptables farmacéuticamente. Donde 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo se convierte en tres pasos para 7-sustituido-3-quinolina carbonitrilos los cuales inhiben la acción de ciertas quinasas de proteínas y son útiles en el tratamiento del cáncer.



5 REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/13149

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D215/54 C07D215/22 C07D417/12 C07D409/12 C07D401/12
C07D405/12

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CIB) o según la clasificación nacional y la CIB

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)
Datos CHEM ABS, EPO-Interno

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X,P	WO 03 008409 A (ASTRAZENECA AB, SWED.; ASTRAZENECA UK LIMITED) 30 Enero 2003 (2003-01-30) página 47, línea 3 - línea 22 página 50, línea 3 - línea 16 página 54, línea 13 - línea 20; reivindicación 8 —	1-10
Y	WO 01 072711 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, USA) 4 Octubre 2001 (2001-10-04) p. 98 esquema 1, compuestos 3a, 4 y II p. 105, esquema 6 reivindicación 46 — —	2

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

28 Julio 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18/08/2003

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Pantentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Schuemacher, A

Forma PCT/ISA/210 (hoja segunda) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/13149

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WISSNER, ALLAN ET AL: "Inhibidores de 4-anilino-6,7-dialcoxiquinolina-3-carbonitrilo del receptor quinasa del factor de crecimiento epidermal y su relación bioisotérica con los inhibidores 4-anilino-6,7-dialcoxiquinazolina" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2000), 43(17), 3244-3256, XP002909029 esquemas 1 y 2 —	3-6,9
Y	WO 98 43960 A (AMERICAN CYANAMID CO., USA) 8 Octubre 1998 (1998-10-08) citada en la solicitud p.17, diagrama de flujo C reivindicación 43 —	2-6,9
Y	ZHANG N ET AL: "Síntesis y relaciones Estructura-Actividad de 3-Ciano-4-(fenoxianilino)quinolinas como inhibidores MEK (MAPKK)" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Vol. 10, no. 24, 18 Diciembre 2000 (2000-12-18), páginas 2825-2828, XP004225360 ISSN: 0960-894X esquemas 1, 2 y 3: compuestos 4,6,10-14 —	2-5
X	D. H. BOSCHELLI: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 23, 2001, páginas 3965-3977, XP002249179 el documento completo —	3-5,9

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información sobre miembro(s) de la familia de Patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/US 03/13149

Documentos de Patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de Patentes	Fecha de Publicación
WO 03008409 A	30-01-2003	WO 03008409 A1	30-01-2003
WO 01072711 A	04-10-2001	AU 5106301 A	08-10-2001
		BR 0109650 A	22-04-2003
		CA 2404662 A1	04-10-2001
		CN 1419545 T	21-05-2003
		EP 1268431 A1	02-01-2003
		WO 0172711 A1	04-10-2001
WO 9843960 A	08-10-1998	AU 750906 B2	01-08-2002
		AU 6877798 A	22-10-1998
		CN 1259125 T	05-07-2000
		EP 0973746 A1	26-01-2000
		HU 0002112 A2	28-09-2000
		JP 2001519788 T	23-10-2001
		NO 994798 A	24-11-1999
		NZ 337782 A	27-04-2001
		PL 335999 A1	05-06-2000
		RU 2202551 C2	20-04-2003
		SK 135799 A3	16-05-2000
		TR 9902946 T2	21-03-2000
		WO 9843960 A1	08-10-1998
		ZA 9802771 A	01-10-1999

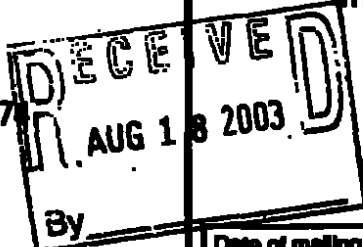
From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
WYETH
Attn. Calnan, William H.
Patent Law Department
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION.

(PCT Rule 44.1)



Date of mailing
(day/month/year)

18/08/2003

Applicant's or agent's file reference

AM100856

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/13149

International filing date
(day/month/year)

29/04/2003

Applicant

WYETH HOLDINGS CORPORATION

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.36

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

2. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 80bis.1 and 80bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Panayota Georgakopoulou

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM100856	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/13149	International filing date (day/month/year) 29/04/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/04/2002
Applicant WYETH HOLDINGS CORPORATION		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 7-SUBSTITUTED-3-QUINOLINE AND 3-QUINOL-4-ONE CARBONITRILES

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

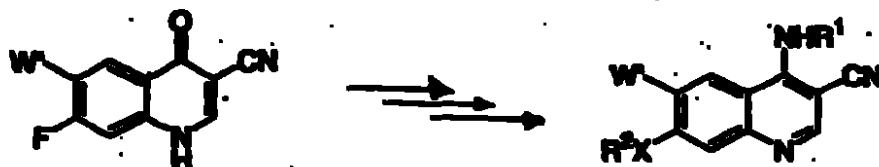
☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

There is provided a process for the preparation of 7-substituted-3-quinolinecarbonitriles and intermediates useful in a process to prepare 7-substituted-3-quinolinecarbonitriles and pharmaceutically acceptable salts is described. Where 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarbonitrile is converted in three steps to 7-substituted-3-quinolinecarbonitriles which inhibit the action of certain protein kinases and are useful in the treatment of cancer.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/13149

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/54 C07D215/22 C07D417/12 C07D409/12 C07D401/12
C07D405/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 03 008409 A (ASTRAZENECA AB, SWED.;ASTRAZENECA UK LIMITED) 30 January 2003 (2003-01-30) page 47, line 3 - line 22 page 50, line 3 - line 16 page 54, line 13 - line 20; claim 8	1-10
Y	WO 01 072711 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, USA) 4 October 2001 (2001-10-04) p.98 scheme 1, compounds 3a, 4 and II p.105, scheme 6 claim 46	2
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 2003

Date of mailing of the international search report

18/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuermacher, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/13149

12

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WISSNER, ALLAN ET AL: "4-Anilino-6,7-dialkoxyquinoline-3-carbonitrile inhibitors of epidermal growth factor receptor kinase and their bioisosteric relationship to the 4-anilino-6,7-dialkoxyquinazoline inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2000), 43(17), 3244-3256, XP002909029 schemes 1 and 2	3-6,9
Y	WO 98 43960 A (AMERICAN CYANAMID CO., USA) 8 October 1998 (1998-10-08) cited in the application p.17, flowsheet C claim 43	2-6,9
Y	ZHANG N ET AL: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3-Cyano-4-(phenoxyanilino)quinolines as MEK (MAPKK) Inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 24, 18 December 2000 (2000-12-18), pages 2825-2828, XP004225360 ISSN: 0960-894X schemes 1, 2 and 3 :compounds 4,6,10-14	2-5
X	D.H. BOSCHELLI: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 23, 2001, pages 3965-3977, XP002249179 the whole document	3-5,9

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/13149

13

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03008409 A	30-01-2003	WO 03008409 A1	30-01-2003
WO 01072711 A	04-10-2001	AU 5106301 A	08-10-2001
		BR 0109650 A	22-04-2003
		CA 2404662 A1	04-10-2001
		CN 1419545 T	21-05-2003
		EP 1268431 A1	02-01-2003
		WO 0172711 A1	04-10-2001
WO 9843960 A	08-10-1998	AU 750906 B2	01-08-2002
		AU 6877798 A	22-10-1998
		CN 1259125 T	05-07-2000
		EP 0973746 A1	26-01-2000
		HU 0002112 A2	28-09-2000
		JP 2001519788 T	23-10-2001
		NO 994798 A	24-11-1999
		NZ 337782 A	27-04-2001
		PL 335999 A1	05-06-2000
		RU 2202551 C2	20-04-2003
		SK 135799 A3	16-05-2000
		TR 9902946 T2	21-03-2000
		WO 9843960 A1	08-10-1998
		ZA 9802771 A	01-10-1999

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Bureau International



(43) Fecha de Publicación

13 de Noviembre de 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/093241 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 215/54,
215/22, 417/12, 409/12, 401/12, 405/12

(74) Agente: CALNAN, William, H. Et al.; Wyeth, Patent Law
Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/13149

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 29 Abril 2003 (29.04.2003)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Patente de Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LJ, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Información de Prioridad:

60/376,456 30 Abril 2002 (30.04.2002) US

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

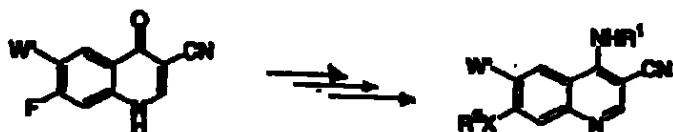
(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos de América), WYETH HOLDINGS CORPORATION
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (únicamente para Estados Unidos
de América): BOSCHELLI, Diane, Harris [US/US]; 3A
Elyse Drive, New City, NY 10956 (US). WANG, Yanong,
Daniel [US/US]; 14 Blue Heron Road, Nanuet, NY 10954
(US). JOHNSON, Steven, Lawrence [US/US]; Flint Village
308-10B, Buffalo, NY 14261-0090 (US). BERGER, Dan,
Maarten [US/US]; 6 Irion Drive, New City, NY 10956 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "PROCESO PARA PREPARACIÓN DE 7-SUSTITUIDO-3-QUINOLINA Y
3-QUINOL-4-ONA CARBONITRILOS"



(57) Extracto: Se proporciona un proceso para la
preparación de 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos
e intermediarios útiles en un proceso para preparar
7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos y sales
farmacéuticamente aceptables. Donde 7-fluoro-4-
oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo se convierte

en tres etapas a 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos los cuales inhiben la acción de ciertas proteínas cinasas y son útiles
en el tratamiento de cáncer.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/093241 A1

(51) International Patent Classification: C07D 215/54, 215/22, 417/12, 409/12, 401/12, 405/12

(74) Agents: CALNAN, William, H. et al.; Wyeth, Patent Law Department, Five Girarde Farm, Madison, NJ 07940 (US).

(21) International Application Number: PCT/US03/13149

(22) International Filing Date: 29 April 2003 (29.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 30 April 2002 (30.04.2002) US 60/376,456

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH HOLDINGS CORPORATION [US/US]; Five Girarde Farm, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOSCHELLI, Diane, Harris [US/US]; 3A Hysco Drive, New City, NY 10956 (US). WANG, Yuesong, Daniel [US/US]; 14 Blue Heron Road, Nanuet, NY 10954 (US). JOHNSON, Steven, Lawrence [US/US]; Flint Village 308-10B, Buffalo, NY 14261-0090 (US). BERGER, Dan, Martin [US/US]; 6 Irion Drive, New City, NY 10956 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

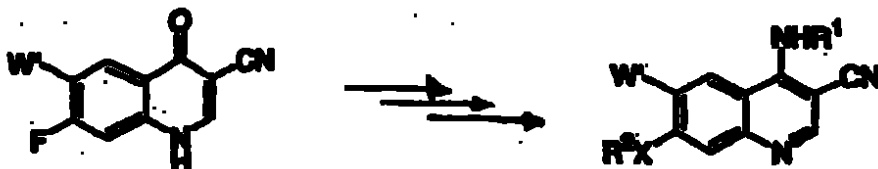
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 7-SUBSTITUTED-3-QUINOLINE AND 3-QUINOL-4-ONE CARBONITRILES



is described. Where 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolinecarbonitrile is converted in three steps to 7-substituted-3-quinolinecarbonitriles which inhibit the action of certain protein kinases and are useful in the treatment of cancer.

(57) Abstract: There is provided a process for the preparation of 7-substituted-3-quinolinecarbonitriles and intermediates useful in a process to prepare 7-substituted-3-quinolinecarbonitriles and pharmaceutically acceptable salts

WO 03/093241 A1

16

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100856	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/US 03/13149	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29.04.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.04.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D215/54		
Solicitante WYETH HOLDINGS CORPORATION		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula.
☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de páginas.

3. Este Informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, Nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan Dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 21.11.2003	Fecha de terminación de este reporte 22.12.2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad de Examen Preliminar:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Schuemacher, A Teléfono No. +49 89 2399-7818 

I. Base del informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (*Cardúlas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)*):

Descripción, Páginas

1-73 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-14 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este informe ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).

(Cualquier página de reemplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem 1 y anexarse a este informe).

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

19

**REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US03/13149

**V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial;
citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	1-14
	No: Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	1-14
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-14
	No: Reivindicaciones	

**2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada**

Re Item V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2 (a) (II) respecto a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha afirmación.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: WO-A-01072711

D3: Journal of Medicinal Chemistry (2000), 43(17), 3244-3256

D4: WO-A-9843960

D5: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (18-12-2000), 10(24), 2825-2828

D6: Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(23), 3965-3977

1. Novedad (Artículo 33(2) PCT:

La presente solicitud hace referencia al proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (IA) 7-sustituidos-3-quinolinacarbonitrilo útiles como inhibidores de las quinasas tirosinas de proteínas, el cual comprende:

- la halogenación del material de inicio II (7-fluoro-4-oxo-3-quinolinacarbonitrilo) para obtener el correspondiente 7-fluoro-4-halo-3-quinolinacarbonitrilo 1 seguido por,
- la sustitución nucleofílica aromática del átomo de halógeno con una amina en presencia de clorhidrato de piridina el cual da 7-fluoro-4-amino-3-quinolinacarbonitrilo-2.
- este compuesto 2 experimenta entonces una segunda sustitución nucleofílica aromática de su átomo 7-fluoro con un compuesto de la fórmula $R^2 XH$ en la presencia de una base para conducir al blanco de la molécula de la fórmula (IA).

En la reivindicación 3, el proceso alternativo es donde el 4-oxo-3-quinolinacarbonitrilo 3 ya sustituido en su posición 7, es inicialmente halogenado para obtener el compuesto , 7-sustituido-4-halo-3-quinolinacarbonitrilo, correspondiente el cual es presentado para la sustitución nucleofílica aromática con una amina para proveer la molécula blanco de la fórmula (IA).

Con respecto a la anterioridad revelada en los documentos anteriormente citados el objeto de la presente solicitud parece cumplir con los requerimientos de novedad, ver Artículo 33(2) PCT: Los procesos de D4 (ver reivindicación 43, R^3 puede ser un halógeno), D3 y D5 difieren de los procesos de las presentes reivindicaciones 2 y 3 en cuanto a las condiciones de reacción de la sustitución nucleofílica aromática, dado que este paso se lleva a cabo en ausencia de clorhidrato de piridina.

En el esquema 1 de D6, sólo está descrito el segundo paso del proceso de la presente reivindicación 3 (la sustitución de 7-sustituido-4-halo-3-quinolonacarbonitrilo con una amina R^1NH_2 en la presencia de clorhidrato de piridina), pero falta el paso de halogenación previo.

El esquema 1, p.98 de D2 (ver también p.98, I.6-8) revela en proceso de la reivindicación 2, pero en vez de un átomo de flúor en la posición-7 del anillo de quinolina existe un grupo LG el cual puede ser Br, I o OTf.

Dado que la sustitución del átomo de flúor en la posición-7 del anillo quinolina/quinolona no ha sido todavía anticipado por la anterioridad, el objeto de las reivindicaciones 1-3 y reivindicaciones dependientes 4-14 se consideran nuevas y cumplen los requerimientos de la novedad del Artículo 33(2) PCT.

2. Paso Inventivo, Artículo 33(3) PCT:

El problema técnico a resolver por la presente solicitud es desarrollar un **proceso alternativo** para la preparación de los compuestos (IA) según la presente reivindicación 1, conocida por ser inhibidores de las quinasas tirosina de proteína y por lo tanto útiles en el tratamiento del cáncer.

Se considera el documento D2 como la anterioridad más cercana para la preparación del compuesto de la fórmula (IA); esquema 1, p.98 de D2 describe el paso clorado seguido por la condensación con una amina en presencia de clorhidrato de piridina. Sin embargo, este proceso difiere del proceso reivindicado debido al significado del grupo LG en la posición-7 del anillo de quinolina, el cual no abarca un átomo de flúor. Aún mas, el siguiente paso, según el esquema 6 de D2 es la sustitución catalizada Paladio del Grupo LG con reactivos organometálicos. En los procesos reivindicados, este paso se reemplaza por una sustitución nucleofílica en la posición-7 del anillo quinolina/quinolona. Sin embargo, este paso de reacción no está descrito, ni sugerido en ningún documento de la anterioridad. Por lo tanto y en ausencia de cualquier otra anterioridad pertinente, el objeto de la presente reivindicación 1 parece tener un paso inventivo.

Dado que la reivindicación 2 es dependiente de la reivindicación 1 y que también comprende este paso nuevo e inventivo, el proceso conforme a la reivindicación 2 también se puede considerar inventivo.

La reivindicación 3 es un método alternativo para obtener una molécula blanco (IA) que consiste en usar 4-oxo-3-quinolinacarbonitrilo **3**; este es un compuesto particular de fórmula general (IA) preparada según el proceso de la reivindicación 1. Por lo tanto, la reivindicación 3 comprende también el nuevo paso inventivo y de reacción de la sustitución nucleofílica en la posición-7 del anillo de quinolona.

Por lo tanto, se puede reconocer el paso inventivo para la presente solicitud y los requerimientos del Artículo 33(3) PCT se cumplen.

JAN 09 2003

PATENT COOPERATION TREATY

356

Docketed

24 DE 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

CONNELLY, Michael J., etc.
 WYETH LABORATOIRES
 Patents & Trade Marks Dept.
 Huntercombe Lane South
 Taplow, Maidenhead
 Berkshire SL6 0PH
 GRANDE BRETAGNE

RECEIVED

24 DEC 2003

PATENTS DEPT.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
 EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of filing
 (day/month/year)

22.12.2003

Applicant's or agent's file reference
 AM100856

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
 PCT/US 03/13149

International filing date (day/month/year)
 29.04.2003

Priority date (day/month/year)
 30.04.2002

Applicant
 WYETH HOLDINGS CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 39(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 39(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
 preliminary examining authority:



European Patent Office
 D-80286 Munich
 Tel. +49 89 2369-0 Tlx. 523355 epmu d
 Fax: +49 89 2369-4485

Authorized Officer

Ambros, J.R.

Tel. +49 89 2369-8012



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

23

Applicant's or agent's file reference AM100856	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/1)	
International application No. PCT/US 03/13149	International filing date (day/month/year) 29.04.2003	Priority date (day/month/year) 30.04.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D215/54		
Applicant WYETH HOLDINGS CORPORATION		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 65.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 21.11.2003	Date of completion of this report 22.12.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Fax: 523656 apmu d Fnr: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Schuemacher, A Telephone No. +49 89 2369-7818 	

24

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/13149**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-73 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

25

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/13149**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D2: WO-A-01072711

D3: Journal of Medicinal Chemistry (2000), 43(17), 3244-3256

D4: WO-A-9843960

D5: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (18-12-2000), 10(24), 2825-2828

D6: Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(23), 3965-3977

1. Novelty, Article 33(2) PCT:

The present application relates to the process for the preparation of 7-substituted-3-quinolinecarbonitrile or 7-substituted-3-quinolonecarbonitrile compounds of formula (IA), useful as inhibitors of protein tyrosine kinases, which comprises :

- the halogenation of the starting material II (7-fluoro-4-oxo-3-quinolinecarbonitrile) to obtain the corresponding 7-fluoro-4-halo-3-quinolinecarbonitrile 1 followed by,
- the aromatic nucleophilic substitution of the halogen atom with an amine in presence of pyridine hydrochloride which gives the 7-fluoro-4-amino-3-quinolinecarbonitrile 2.
- this compound 2 undergoes then a second aromatic nucleophilic substitution of its 7-fluoro atom with a compound of formula R^aXH in the presence of a base to lead to the target molecule of formula (IA).

In claim 3, the alternative process is disclosed in which the 4-oxo-3-quinolinecarbonitrile 3 already substituted in its position 7, is first halogenated to give the corresponding 7-substituted-4-halo-3-quinolinecarbonitrile compound 4, which is then submitted to the aromatic nucleophilic substitution with an amine to provide the target molecule of formula (IA).

With regard to the prior art disclosed in the documents cited above the subject-matter of the present application appears to fulfil the requirements of novelty, cf. Article 33(2) PCT: The processes of D4 (see claim 43, R^a can be a halogen), D3 and D5 differ from the processes of present claims 2 and 3 on account of the reaction conditions of the aromatic nucleophilic substitution, since this step is performed in absence of pyridine hydrochloride.

In scheme 1 of D6, only the second step of the process of present claim 3 (the substitution of the 7-substituted-4-halo-3-quinolonecarbonitrile with a amine R^1NH_2 in the presence of pyridine hydrochloride) is described but the previous halogenation step is missing.

Scheme 1, p.98 of D2 (see also p.98, I.6-8) discloses the process of claim 2 but instead of a fluorine atom in 7-position of the quinoline ring there is a group LG which can be Br, I or OTf.

Since the substitution of the fluorine atom at 7-position of the quinoline/quinolone ring has not yet been anticipated by the prior art, the subject-matter of claims 1-3 and dependent claims 4-14 are considered to be new and the requirements for novelty of Article 33(2) PCT to be met.

2 Inventive step, Article 33(3) PCT:

The technical problem to be solved in the present application is to develop an alternative process for the preparation of the compounds (IA) according to present claim 1, known to be inhibitors of protein tyrosine kinases and therefore useful in the treatment of cancer.

Document D2 is considered as the closest prior art for the preparation of the compound of formula (IA): scheme 1, p.98 of D2 describes the chlorinating step followed by the condensation with an amine in presence of pyridine hydrochloride. This process differs however from the claimed process on account of the meaning of the LG group in 7-position of the quinoline ring, which does not encompass a fluorine atom. Furthermore, the next step according to scheme 6 of D2 is the Palladium catalysed substitution of the LG group with organometallic reagents. In the claimed process, this step is replaced by an aromatic nucleophilic substitution at 7-position of the quinoline/quinolone ring. This reaction step was however neither described nor suggested in any prior art documents. Thus and in absence of any more pertinent prior art, the subject-matter of present claim 1 appears to involve an inventive step.

Since claim 2 is dependent to claim 1 and comprises also this new and inventive reaction step, the process according to claim 2 can also be considered to be inventive.

Claim 3 is an alternative method to obtain the target molecule (IA) which consists in using 4-oxo-3-quinolinecarbonitrile 3; this is a particular compound of general formula (IA) prepared according to the process of claim 1. Claim 3 comprises therefore also the new and inventive reaction step of aromatic nucleophilic substitution at 7-position of the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US03/13149

quinolone ring.

Thus, an inventive step can be acknowledged for the present application and the requirements of Article 33(3) PCT are considered to be satisfied.

29

**PROCESO PARA PREPARACIÓN DE 7-SUSTITUIDO-3-QUINOLINA Y
3-QUINOL-4-ONA CARBONITRILOS**

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos e intermediarios útiles en un proceso para preparar 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos y sales farmacéuticamente aceptables. Donde 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo se convierte en tres etapas a 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos los cuales inhiben la acción de ciertas proteínas cinasas y son útiles en el tratamiento de cáncer.

..

PROCESO PARA PREPARACIÓN DE 7-SUSTITUIDO-3-QUINOLINA Y 3-QUINOL-4-ONA
CARBONITRILLOS

Antecedentes de la Invención

Esta invención se refiere a un proceso para la
5 preparación de 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos e
intermediarios útiles en un proceso para preparar 7-
sustituido-3-quinolincarbonitrilos y sales de los mismos
farmacéuticamente aceptables.

Las proteínas cinasas son enzimas que catalizan la
10 transferencia de un grupo fosfato de ATP a un residuo de
aminoácido, tal como tirosina, serina, treonina, o histidina
en una proteína. La regulación de estas proteínas cinasas es
esencial para el control de una amplia variedad de eventos
celulares incluyendo proliferación y migración. Las proteínas
15 cinasas específicas se han implicado en diversas condiciones
incluyendo cáncer [Traxler, P. M., Exp. Opin. Ther. Patents,
8, 1599 (1998); Bridges, A. J., Emerging Drugs, 3, 279
(1998)], reestenosis [Mattsson, E., Trends Cardiovas. Med. 5,
200 (1995); Shaw, Trends Pharmacol. Sci. 16, 401 (1995)],
20 aterosclerosis [Raines, E. W., Bioessays, 18, 271 (1996)],
angiogenesis [Shawver, L. K., Drug Discovery Today, 2, 50
(1997); Folkman, J., Nature Medicine, 1, 27 (1995)] y
osteoporosis [Boyce, J. Clin. Invest., 90, 1622 (1992)] y
apoplejía [Paul, R. et al, Nature Medicine, 7(2), 222(2001)].
25 Es importante una preparación efectiva de compuestos los

cuales son inhibidores de proteínas tirosina cinasas y son útiles en el tratamiento de cáncer.

Los compuestos descritos en WO9843960 (US 6,002,008) son derivados de 3-quinolincarbonitrilo los cuales son inhibidores de proteínas tirosina cinasas y útiles en el tratamiento de cáncer. Los compuestos antes mencionados se han preparado por procesos los cuales son efectivos para la preparación inicial de compuestos de objetivo. Sin embargo, se desea una fuente nueva y alterna efectiva de intermediarios importantes útiles en la preparación de derivados de 3-quinolincarbonitrilo. Adicionalmente, se desea un proceso alternativo para preparar 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos.

Una serie adicional de nuevos 3-quinolincarbonitrilos los cuales también son inhibidores altamente efectivos de proteínas tirosina cinasas y útiles en el tratamiento de cáncer, se describe en la solicitud publicada WO 00/18740. Los procesos adecuados para la preparación de 3-quinolincarbonitrilos se describen aquí, sin embargo, aún existe una necesidad en la técnica de métodos todavía más adecuados para la preparación de intermediarios importantes y productos finales útiles en la preparación de 3-quinolincarbonitrilos útiles en el tratamiento de cáncer.

Por lo tanto, son de gran valor los métodos para preparar 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos e

intermediarios para facilitar su preparación.

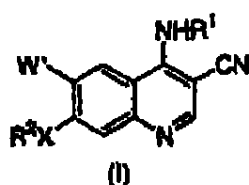
Un objeto de esta invención es proporcionar un proceso alternativo para preparar 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos e intermediarios útiles en un proceso para preparar 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos los cuales son altamente efectivos como inhibidores de proteínas cinasas útiles en el tratamiento de cáncer.

Un objeto de esta invención es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos por desplazamiento del grupo 7-fluoro de 7-fluoro-4-(amino sustituido)quinolincarbonitrilos.

Un objeto adicional de esta invención es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de 7-sustituido-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos por desplazamiento del grupo 7-fluoro de 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (I)



25 en donde:

X se selecciona de -O-, -S-, -NH-, y -NR^{2'}-;

W' es H o -OR³;

q es un número entero de 0-5;

m es un número entero de 0-2;

5 n es un número entero de 2-5;

R¹ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, o un anillo arilo de 6 a 12 átomos de carbono, o heteroarilo, el anillo arilo o heteroarilo se fusiona opcionalmente a un anillo arilo o heteroarilo adicional, en donde heteroarilo se define como una porción de anillo aromático de 5 ó 6 elementos que contiene al menos uno y hasta 4 heteroátomos seleccionados de O, S, y N; los anillos arilo o heteroarilo opcionalmente fusionados se pueden sustituir opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de -J, -NO₂, -NH₂, -OH, -SH, -CN, -N₃, -COOH, -CONH₂, -NHC(O)NH₂, -C(O)H, -CF₃, -OCF₃, -R⁴, -OR⁴, -NHR⁴, -NR⁴R⁴, -S(O)₂R⁴, -NHSO₂R⁴, -R⁵OH, -R⁵OR⁴, -R⁵NH₂, -R⁵NHR⁴, -R⁵NR⁴R⁴, -R⁵SH, -R⁵S(O)₂R⁴, -NHR⁶OH, -N(R⁴)R⁶OH, -N(R⁴)R⁶OR⁴, -NHR⁶NH₂, -NHR⁶NHR⁴, -NHR⁶NR⁴R⁴, -N(R⁴)R⁶NH₂, -N(R⁴)R⁶NHR⁴, -N(R⁴)R⁶NHR⁴R⁴, -OR⁶OH, -OR⁶OR⁴, -OR⁶NH₂, -OR⁶NHR⁴, -OR⁶NR⁴R⁴, -OC(O)R⁴, -NHC(O)R⁴, -NHC(O)NHR⁴, -OR⁵C(O)R⁴, -NHR⁵C(O)R⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁴, -C(O)NR⁴R⁴, -R⁵C(O)H, -R⁵C(O)R⁴, -R⁵C(O)OH, -R⁵C(O)OR⁴, -R⁵C(O)NH₂, -R⁵C(O)NHR⁴, -R⁵C(O)NR⁴R⁴, -R⁵OC(O)R⁴, -R⁵OC(O)NH₂, -R⁵OC(O)NHR⁴ y -R⁵OC(O)NR⁴R⁴, y grupos -YR¹ en

25

donde Y se selecciona independientemente de $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-C(OH)H-$, $-Q(C(R^8)_2)_q-$, $-(C(R^8)_2)_q-$, $-C(R^8)_2)_qQ-$, $-C\equiv C-$, cis- y trans $-CH=CH-$ y cicloalquilo de 3-10 átomos de carbono;

5 Q es $-O-$, $-S(O)_n-$, $-NH-$, o $-NR^9-$;

J es halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo;

R^2 , $R^{2'}$ y R^3 cada uno se selecciona independientemente de un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, en donde cada grupo alquilo, alquenilo o alquinilo independiente se sustituye opcionalmente con $-NO_2$, ciano, o $-QR^4$, o R^2 , $R^{2'}$ y R^3 se seleccionan independientemente de $-(C(R^8)_2)_q$ -arilo, $-(C(R^8)_2)_q$ -heteroarilo, $-(C(R^8)_2)_q$ -heterociclilo, $-(C(R^8)_2)_n$ -Q-
 10 $(C(R^8)_2)_q$ -arilo, $-(C(R^8)_2)_n$ -Q- $(C(R^8)_2)_q$ -heteroarilo, $-(C(R^8)_2)_n$ -Q- $(C(R^8)_2)_q$ -heterociclilo, $-(C(R^8)_2)_n$ -Q- $(C(R^8)_2)_n$ -Q-arilo, $-(C(R^8)_2)_n$ -Q- $(C(R^8)_2)_n$ -Q-heteroarilo, y $-(C(R^8)_2)_n$ -Q- $(C(R^8)_2)_n$ -Q-heterociclilo, en donde el grupo heterociclilo se pueda sustituir opcionalmente en el carbono o nitrógeno con un
 20 grupo seleccionado de $-R^4$, $-(C(R^8)_2)_q$ -arilo, $-(C(R^8)_2)_q$ -heteroarilo, $-(C(R^8)_2)_q$ -heterociclilo, $-(C(R^8)_2)_q$ - SO_2R^4 , o el grupo heterociclilo se puede sustituir opcionalmente en el carbono por $-(C(R^8)_2)_q$ - QR^4 , o el grupo heterociclilo se puede sustituir opcionalmente en nitrógeno por $-(C(R^8)_2)_n$ - QR^4 -, y
 25 también en donde el grupo arilo o heteroarilo se puede

35

sustituir opcionalmente con un grupo seleccionado de $-\text{NO}_2$,
ciano, $-\text{R}^4$, $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q$ -arilo, $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q$ -heteroarilo, $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q$ -
heterociclilo, $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q$ - SO_2R^4 , y $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q$ - QR^4 y además
siempre que R^2 y $\text{R}^{2'}$ se puedan tomar opcionalmente junto con
5 el nitrógeno al cual los mismos están unidos, formando un
anillo heterocíclico, que opcionalmente contiene un
heteroátomo adicional, seleccionado de nitrógeno, oxígeno y
azufre, en donde el anillo heterocíclico formado se puede
sustituir opcionalmente en el carbono o nitrógeno con un
10 grupo $-\text{R}^4$, o el anillo heterocíclico se puede sustituir
opcionalmente sobre el carbono por $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q$ - QR^4 , o el anillo
heterocíclico se puede sustituir opcionalmente en el
nitrógeno por $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_n$ - QR^4 ,

R^4 es un grupo monovalente seleccionado independientemente de
15 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos
de carbono, y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R^5 es un grupo divalente seleccionado independientemente de
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos
de carbono, y alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

20 R^6 es un grupo alquilo divalente de 2 a 6 átomos de carbono;

R^7 es un anillo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono
opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de 1 a
6 átomos de carbono o un anillo arilo o heteroarilo,
opcionalmente fusionado a un anillo arilo o heteroarilo

25 adicional, en donde el anillo arilo o heteroarilo

opcionalmente fusionado, se puede sustituir opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de arilo, $-\text{CH}_2\text{-arilo}$, $-\text{NH-arilo}$, $-\text{O-arilo}$, $-\text{S(O)}_m\text{-arilo}$, $-\text{J}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC(O)NH}_2$,
 5 $-\text{C(O)H}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{R}^4$, $-\text{OR}^4$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{S(O)}_m\text{R}^4$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{OH}$, $-\text{R}^5\text{OR}^4$, $-\text{R}^6\text{NH}_2$, $-\text{R}^5\text{NHR}^4$, $-\text{R}^5\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{SH}$, $-\text{R}^5\text{S(O)}_m\text{R}^4$, $-\text{NHR}^6\text{OH}$, $-\text{NHR}^6\text{OR}^4$, $-\text{N(R}^4\text{)R}^6\text{OH}$, $-\text{N(R}^4\text{)R}^6\text{OR}^4$, $-\text{NHR}^6\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^6\text{NHR}^4$, $-\text{NHR}^6\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{N(R}^4\text{)R}^6\text{NH}_2$, $-\text{N(R}^4\text{)R}^6\text{NHR}^4$, $-\text{N(R}^4\text{)R}^6\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{OR}^6\text{OH}$, $-\text{OR}^6\text{OR}^4$, $-\text{OR}^6\text{NH}_2$, $-\text{OR}^6\text{NHR}^4$, $-\text{OR}^6\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{OC(O)R}^4$,
 10 $-\text{NHC(O)R}^4$, $-\text{NHC(O)NHR}^4$, $-\text{OR}^5\text{C(O)R}^4$, $-\text{NHR}^5\text{C(O)R}^4$, $-\text{C(O)R}^4$, $-\text{C(O)NHR}^4$, $-\text{C(O)NR}^4\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{C(O)H}$, $-\text{R}^5\text{C(O)R}^4$, $-\text{R}^5\text{C(O)OH}$, $-\text{R}^5\text{C(O)OR}^4$, $-\text{R}^5\text{C(O)NH}_2$, $-\text{R}^5\text{C(O)NHR}^4$, $-\text{R}^5\text{C(O)NR}^4\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{OC(O)R}^4$, $-\text{R}^5\text{OC(O)NH}_2$, $-\text{R}^5\text{OC(O)NHR}^4$ y $-\text{R}^5\text{OC(O)NR}^4\text{R}^4$;

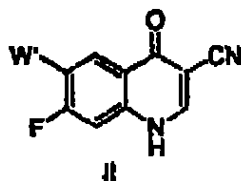
R^6 es independientemente $-\text{H}$ o $-\text{R}^4$;

15 R^5 es un grupo alquilo monovalente de 1 a 6 átomos de carbono;
 y

sales de los mismos farmacéuticamente aceptables;

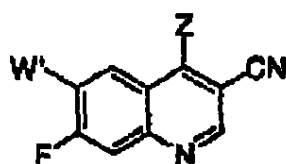
el cual comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-
 20 quinolincarbonitrilo de la Fórmula (II)



con un reactivo de halogenación de la fórmula $\text{PO}_2(\text{Z})_2$ para
 25 proporcionar un 7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo 1 donde Z

es Cl o Br

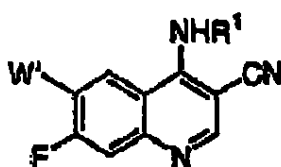


1

5

- b) hacer reaccionar un 7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo de la fórmula 1 de la etapa a) con una amina de la fórmula R^1NH_2 , por ejemplo, en la presencia de clorhidrato de piridina, para proporcionar un 7-fluoro-4-(amino sustituido)-3-quinolincarbonitrilo de la fórmula 2

10

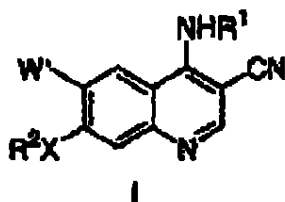


2

- c) hacer reaccionar un 7-fluoro-4-(amino sustituido)-3-quinolincarbonitrilo de la fórmula 2 de la etapa b con un compuesto de la fórmula R^2XH , donde X se selecciona de -S-, -O-, -NH-, y -NR^{2'}- y donde R^{2'} y R² son como se definieron anteriormente o R² y R^{2'} opcionalmente se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al cual cada uno se une para formar un anillo heterocíclico, y en la presencia de una base, cuando X es -O- o -S-, para proporcionar un 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilo de la Fórmula (I)

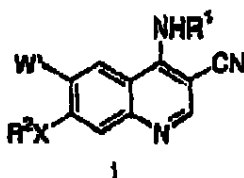
20

25



5 y si se desea, convertir un compuesto de la Fórmula (I) a una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente por medios convencionales, y si así se desea, convertir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente a un compuesto de la Fórmula (I) por medios convencionales.

10 Esta invención también se refiere a un proceso para la preparación de 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (I)

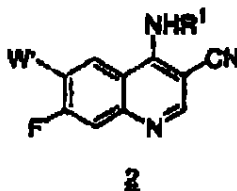


15

en donde las variables son como se definieron anteriormente, el cual comprende la etapa de:

hacer reaccionar un 7-fluoro-4-(amino sustituido)-3-quinolincarbonitrilo de la fórmula 2

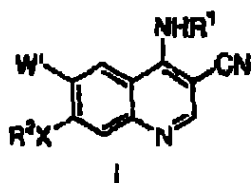
20



con un compuesto de la fórmula R^2XH , donde X se selecciona de -S-, -O-, -NH-, y -NR²'- y donde R²' y R² son como se
25 definieron anteriormente o R² y R²' se pueden tomar de forma

opcional conjuntamente con el nitrógeno al cual cada uno se une, para formar un anillo heterocíclico, y en la presencia de una base, cuando X es -O- o -S-, para proporcionar un 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilo de la Fórmula (I),

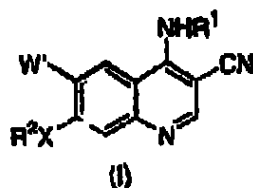
5



y si se desea convertir un compuesto de la Fórmula (I) a una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente por medios convencionales, y si así se desea, convertir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente a un compuesto de la Fórmula (I) por medios convencionales.

Esta invención también se refiere a un proceso para la preparación de 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (I)

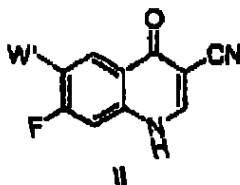
15



en donde las variables son como se definieron anteriormente, el cual comprende las etapas de:

20

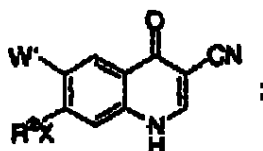
a) hacer reaccionar un 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo de la Fórmula (II)



25

con un compuesto de la fórmula R^2XH , donde X se selecciona de -S-, -O-, -NH-, y -NR^{2'}- y donde R^{2'} y R² son como se definieron anteriormente o R² y R^{2'} se pueden tomar de forma opcional conjuntamente con el nitrógeno al cual cada uno se une para formar un anillo heterocíclico, y en la presencia de una base, cuando X es -O- o -S-, para proporcionar un 7-sustituido-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo de la Fórmula 3

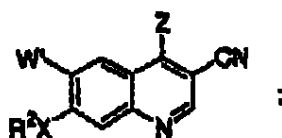
10



3

b) hacer reaccionar un 7-sustituido-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo de la etapa a) con un reactivo de halogenación, por ejemplo, de la fórmula PO(Z), para proporcionar un 7-sustituido-4-halo-3-quinolincarbonitrilo 4 donde Z es Cl o Br

15

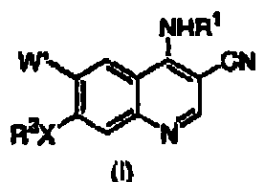


4

c) hacer reaccionar un 7-sustituido-4-halo-3-quinolincarbonitrilo de la etapa b) con una amina R¹NH₂, por ejemplo, en la presencia de clorhidrato de piridina, para producir un 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilo de la Fórmula (I)

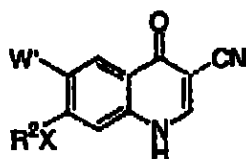
20

25



y si así se desea convertir un compuesto de la Fórmula (I) a
 5 una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente por
 medios convencionales, y si así se desea, convertir la sal
 farmacéuticamente aceptable correspondiente a un compuesto de
 la Fórmula (I) por medios convencionales.

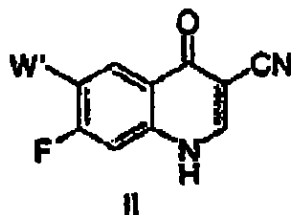
La invención se refiere además a un proceso para la
 10 preparación de 7-sustituido-4-oxo-1,4-dihidro-3-
 quinolincarbonitrilo de la Fórmula 3



3

15 en donde las variables son como se definieron anteriormente:
 el cual comprende la etapa de:

hacer reaccionar un 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-
 quinolincarbonitrilo de la Fórmula (II)

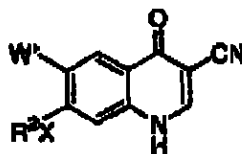


20

con un compuesto de la fórmula R^2XH , donde X se selecciona de
 -S-, -O-, -NH-, y -NR²'- y donde R²' y R² se pueden tomar
 25 opcionalmente en forma conjunta con el nitrógeno al cual cada

uno se une, para formar un anillo heterocíclico, y en la presencia de una base, cuando X es -O- o -S-, para proporcionar un 7-sustituido-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo de la Fórmula 3.

5



3

Descripción Detallada de la Invención

10

El proceso de la presente invención se ilustra en los siguientes esquemas de reacción. Las rutas para la preparación de 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos de esta invención incluidas por la Fórmula (I) se describen como sigue partiendo con el Esquema de Reacción 1. 7-Fluoro-4-oxo-

15

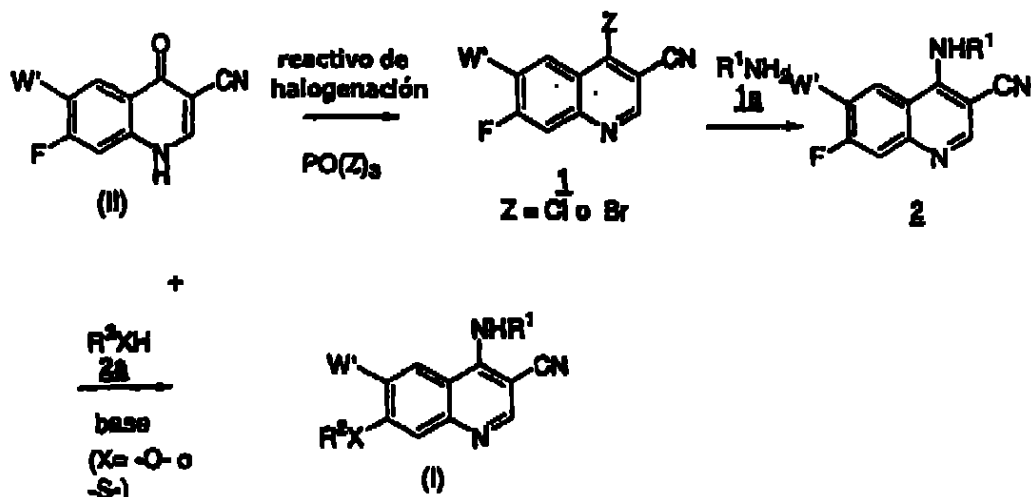
1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (II) donde W' es -H o -OR¹ se convirtieron a 7-fluoro-3-quinolincarbonitrilos 1 en donde 2 es un grupo cloro o bromo por tratamiento con un reactivo de halogenación el cual incluye pero no se limita a oxicloruro de fósforo y oxibromuro de fósforo ya sea puro u opcionalmente en la presencia de un cosolvente el cual incluye pero no está limitado a diclorometano. La reacción de 7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo 1 con una amina R¹NH₂ 1a en donde R¹ es como se definió anteriormente, se puede realizar en un

20

25. solvente tal como 2-etoxietanol en la presencia de una

cantidad catalítica o equivalente de clorhidrato de piridina resulta en la formación del intermediario 7-fluoro-4-(amino sustituido)-3-quinolincarbonitrilos 2 donde W' es como se definió anteriormente. Preferiblemente, la amina R^1NH_2 1a es una anilina sustituida donde R^1 es arilo sustituido. El desplazamiento del grupo 7-fluoro de 7-fluoro-4-(amino sustituido)-3-quinolincarbonitrilos 2 con un anión de alcóxido o tioalcóxido resulta en la preparación de 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (I). Esta reacción se puede realizar usando un exceso del alcohol R^2OH o tiol R^2SH como el solvente o se puede usar un cosolvente opcional tal como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o N-metilpirrolidona. El anión se puede generar a partir de alcohol o tiol 2a donde X es O o S por el uso de una base. Las bases adecuadas incluyen sodio, hidruro de sodio, potasio e hidruro de potasio. Las bases preferidas son sodio e hidruro de sodio. Las sales de sodio comercialmente disponibles del alcohol o tiol 2a donde X es O o S se usan si están disponibles. La reacción de un compuesto de la fórmula R^2XH 2a, donde X es $-NH-$, $-NR^{2'}-$ y donde $R^{2'}$ y R^2 se pueden tomar de forma opcional conjuntamente con el nitrógeno al cual los mismos se unen para formar un anillo heterocíclico, produce 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (I).

Esquema de Reacción 1



10 Los ejemplos de R^1 en la fórmula en este punto son 2,4-dicloro-5-metoxifenilo; ciclopentilo; butilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; 3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenilo; 2,4-diclorofenilo; 2-cloro-5-metoxifenilo; 5-metoxi-2-metilfenilo y 2,4-dimetilfenilo.

15 Los ejemplos de R^2 en las fórmulas en este punto son: 2-butinilo; 3-dimetilamino-2,2-dimetilpropilo; 3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propilo; 2-[2-(1-piperazinil)etoxi]etilo; 2-tienilmetilo; bencilo; etilo; fenilo; 2-metoxietilo; piridin-4-ilo; 2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo; 2-(1-metil-3-piperidinil)metilo; 2-(1-metil-4-piperidinil)metilo; 2-(2-metoxi)etilo; 3-(dimetilamino)propilo; 3-(4-etil-1-piperazinil)propilo; (1-metilpiperidin-4-il)metilo; tetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo; 3-(1-metilpiperidin-4-il)propilo; (3-(dimetilamino)propil)-metil-3-(4-metil)piperazin-1-il)propilo; 1-metilpiperidin-4-
 20
 25

il)metilo; 1-metilpiperidin-4-il)metilo; 3-(1-metilpiperidin-4-il)propilo; 3-(4-metil-1-piperazinil)propilo; (1-etilpiperidin-4-il)metilo; (1-metilpiperidin-2-il)metilo; piperidin-4-ilmetilo y 3-(dimetilamino)propilo.

5 Un compuesto preferido de la Fórmula (I) preparado por el proceso de la presente invención se selecciona del grupo que consiste de:

7-(2-Butiniloxy)-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

10 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropoxi)-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

15 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-{2-[2-(1-piperazinil)etoxi)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(2-tienilmetoxi)-3-quinolincarbonitrilo;

7-Benciloxy-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

20 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-etilsulfanil-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-fenilsulfanil-3-quinolincarbonitrilo;

4-Ciclopentilamino-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-

25 quinolincarbonitrilo;

- 4-Butilamino-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo;
- 7-Benciltio-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;
- 5 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(piridin-4-iloxi)-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-
- 10 metoxietoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(1-metil-3-piperidinil)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 15 6-Metoxi-7-[2-metoxietoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-3-quinolincarbonitrilo;
- 6-Metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(3-Cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfenil]fenil)-
- 20 amino]-6-metoxi-7-[2-(2-metoxi)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(3-Cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfenil]fenil)-amino]-7-[3-(dimetilamino)propoxi]-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(3-Cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfenil]fenil)-
- 25 amino]-7-[3-(4-etil-1-piperazinil)propoxi]-6-(2-metoxietoxi)-

- 3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-[2-metoxietoxi]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-(2-metoxietoxi)3-quinolincarbonitrilo;
- 5 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(2-morfolin-4-iletoxi)3-quinolincarbonitrilo;
- 10 4-[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-{[3-(1-metilpiperidin-4-il)propil]amino}quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-
- 15 7-{[3-(dimetil)aminopropil]amino}-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-7-{[3-(dimetilamino)propil]-metilamino}-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo;
- 20 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(4-metil)piperazin-1-il]propoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-3-
- 25 quinolincarbonitrilo;

- 4-[(2,4-Diclorofenil) amino]-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-
quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dimetil-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-(2-
metoxietoxi)quinolin-3-carbonitrilo;
- 5 4-[(2-Cloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-
quinolin-3-carbonitrilo;
- 6-Metoxi-7-(2-metoxietoxi)-4-[(5-metoxi-2-metilfenil) amino]-
quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dimetilfenil) amino]-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)
10 quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Diclorofenil) amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-
il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dimetil-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[(1-
metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 15 6-Metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil) amino]-7-[(1-
metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2-Cloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[(1-
metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dimetilfenil) amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-
20 il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[3-(1-
metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2-Cloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[3-(1-
metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 25 6-Metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil) amino]-7-[3-(1-...

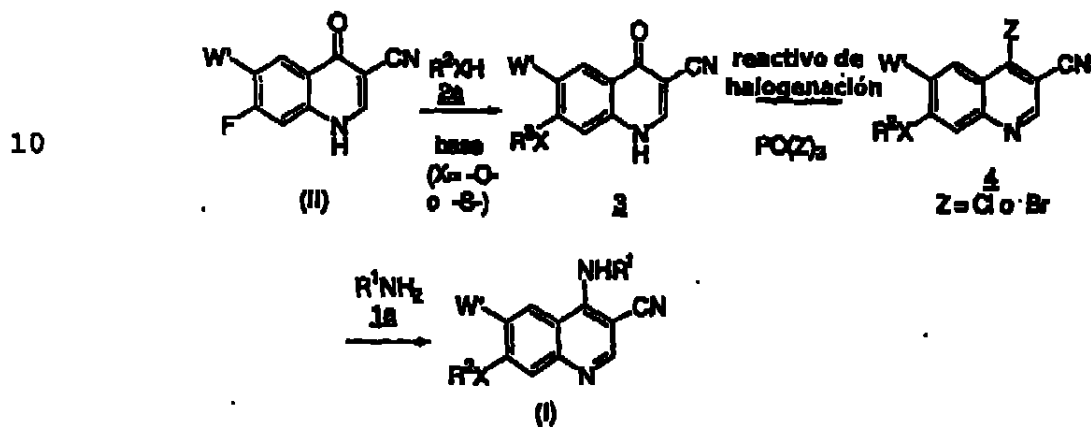
- metilpiperidin-4-il)propoxilquinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-[3(1-metilpiperidin-4-il)propoxilquinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-
 5 1-piperazinil)propoxilquinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[(1-etilpiperidin-4-il)metoxi]-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 10 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-{[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo; y
 15 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(2-metoxietil)amino]quinolin-3-carbonitrilo;

Una ruta alternativa para 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (I) se describe en el Esquema de Reacción 2. 7-Fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (II) donde W' es como se definió anteriormente, se convierten a 7-sustituido-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos 3 por reemplazo del grupo
 25 7-fluoro con un anión alcóxido o tioalcóxido. Esta reacción

se puede realizar usando un exceso del alcohol o tiol como el solvente u opcionalmente se puede usar un cosolvente tal como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o N-metilpirrolidona. El anión se puede generar a partir del alcohol o tiol 2a donde X es O o S respectivamente por el uso de una base. Las bases adecuadas incluyen sodio, hidruro de sodio, potasio e hidruro de potasio. Las bases preferidas son sodio e hidruro de sodio. Las sales de sodio comercialmente disponibles del alcohol o tiol 2a donde X es O o S se usan si están disponibles. La reacción de 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (II) con un compuesto de la fórmula R^2XH 2a, donde X es -NH-, -NR^{2'}- y donde R^{2'} y R² se pueden tomar de forma opcional conjuntamente con el nitrógeno al cual los mismos se unen para formar un anillo heterocíclico, para producir 7-sustituido-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos 3. El tratamiento de 7-sustituido-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos 3 con un reactivo de halogenación PO(Z), en donde Z es un grupo cloro o bromo el cual incluye pero no está limitado a oxicloruro de fósforo, oxibromuro de fósforo ya sea puro u opcionalmente en la presencia de un cosolvente el cual incluye pero no se limita a diclorometano, produce 7-sustituido-4-halo-3-quinolincarbonitrilos 4 los cuales se hacen reaccionar adicionalmente con una amina 1a en donde R¹ es como se definió anteriormente en un solvente tal como 2-etoxietanol en la

presencia de una cantidad catalítica o equivalente de clorhidrato de piridina, resulta en la formación de 7-sustituido-3-quinolíncarbonitrilos de la Fórmula (I). Preferiblemente, la amina R^1NH_2 1a es una anilina sustituida
5 donde R^1 es arilo sustituido.

Esquema de Reacción 2



15 Un compuesto preferido de la fórmula (I) preparado por el proceso de la presente invención es:

4-[(2,4-Diclorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-carbonitrilo;
6-Butoxi-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolíncarbonitrilo;
20 6-Metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(4-fenoxifenilamino)-quinolin-3-carbonitrilo; y
6-Metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]amino}quinolin-3-carbonitrilo.

25

Un compuesto preferido de la fórmula 3 preparado

52

por el proceso de la presente invención se selecciona del grupo que consiste de:

6-Metoxi-7-(2-metoxietoxi)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo;

5 6-Metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo; y

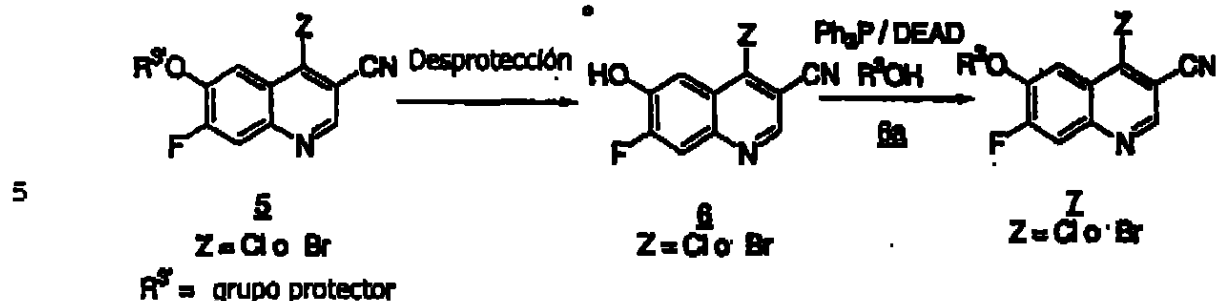
7-(2-Metoxietoxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo.

Un procedimiento alternativo, como se muestra en el Esquema de Reacción 3, para la preparación de 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (I) utiliza un grupo protector del grupo hidroxilo en C-6 del 3-quinolincarbonitrilo 5. El grupo protector es designado R^3 e incluye pero no se limita a grupos que incluyen bencilo e isopropilo, el cual se puede remover para producir el derivado 6-hidroxilo 6.
15 Específicamente, si R^3 es un grupo protector bencilo, el grupo hidroxilo deseado se puede obtener por tratamiento con ácido trifluoroacético en la presencia de tioanisol. Adicionalmente, si R^3 es un grupo protector de isopropilo, el derivado 6-hidroxilo 6 deseado se puede obtener por tratamiento
20 con tricloruro de aluminio. Además, la reacción de derivado 6-hidroxilo 6 con un alcohol R^3OH 6a en la presencia de trifenil fosfina (Ph_3P) donde Ph es fenilo y dietilazodicarboxilato (DEAD), en un solvente tal como tetrahidrofurano produce 4-halo-3-quinolincarbonitrilos 7.

52

3

Esquema de Reacción 3

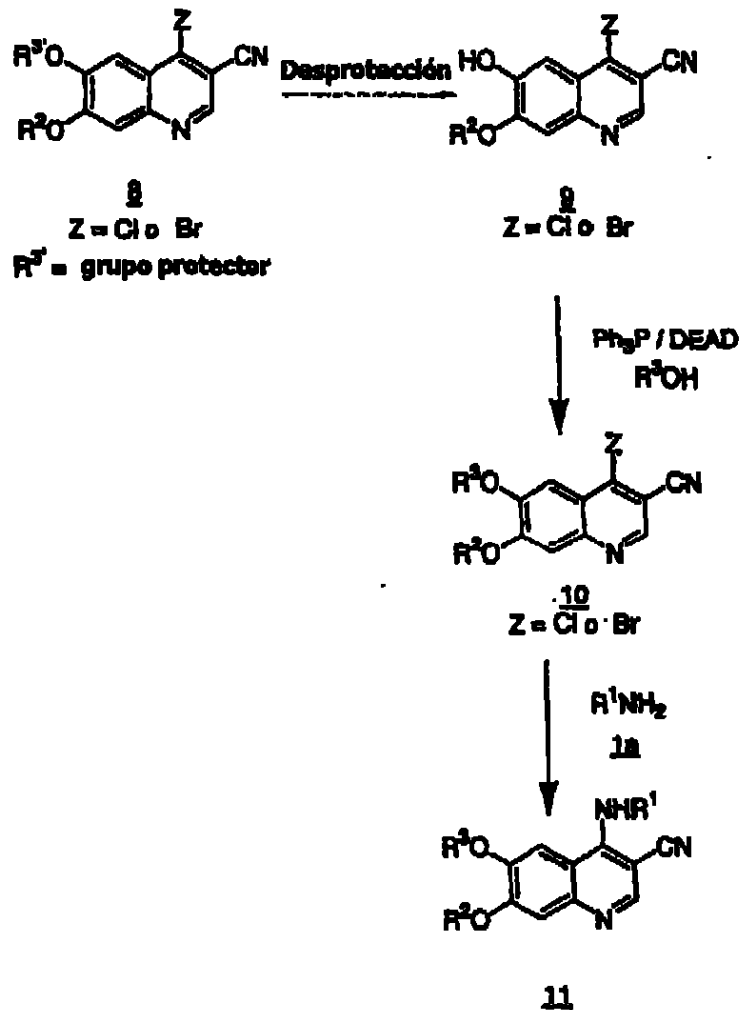


Se pueden preparar intermediarios adicionales como se muestra en el Esquema de Reacción 4 donde 4-halo-3-quinolincarbonitrilos 8 con R^2 y $\text{R}^{3'}$ como se definieron anteriormente son desprotegidos para producir 6-hidroxiquinolinas 9 usando condiciones como se definieron para la desprotección en el Esquema de Reacción 3. La reacción adicional de derivados 6-hidroxi 9 con un alcohol R^3OH 5a en la presencia de trifenilfosfina (Ph_3P) donde Ph es fenilo, y dietilazodicarboxilato (DEAD), en un solvente tal como tetrahidrofurano produce 4-halo-3-quinolincarbonitrilos 10 los cuales pueden reaccionar adicionalmente con una amina R^1NH_2 1a para producir 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos 11. Preferiblemente, la amina R^1NH_2 1a es una anilina sustituida donde R^1 es arilo sustituido.

25

54

Esquema de Reacción 4



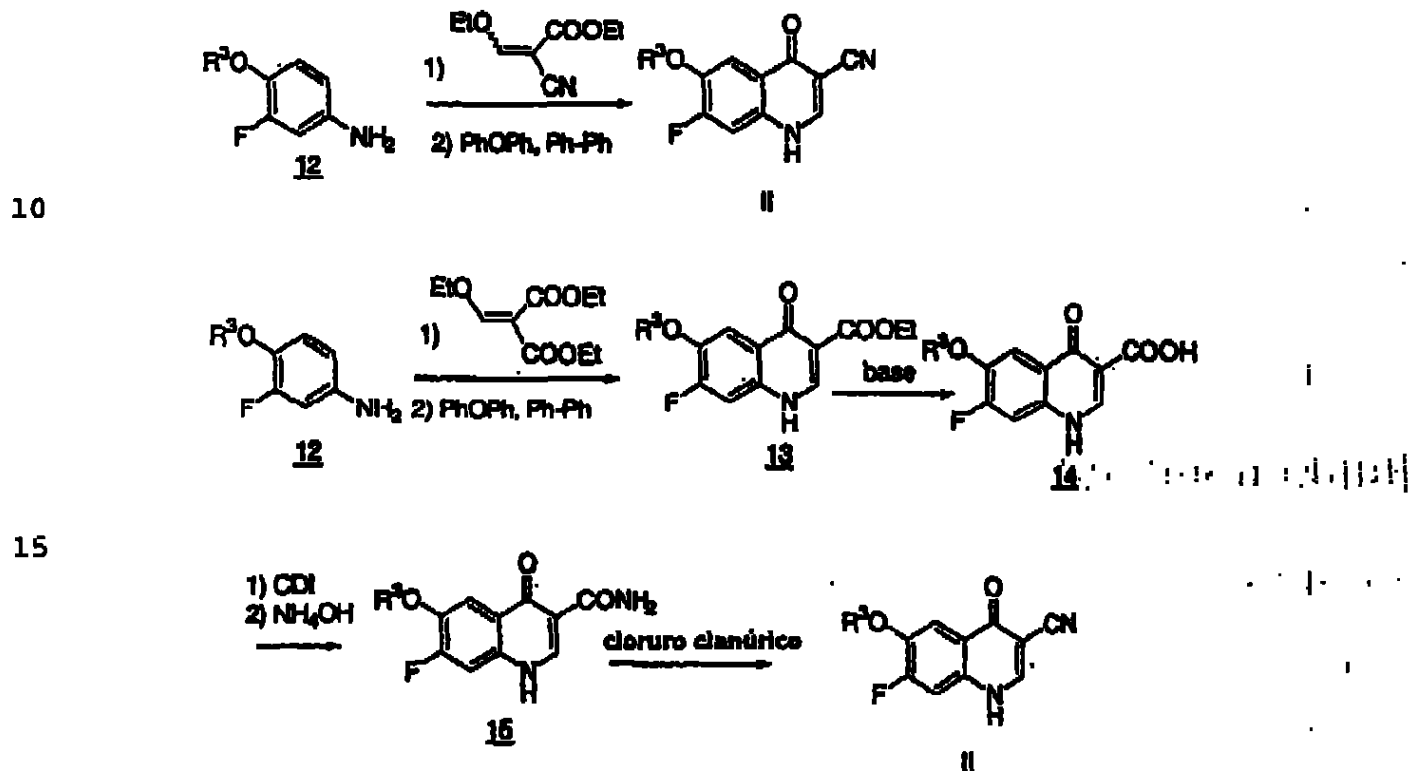
Los 7-sustituido-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos 3 y 7-sustituido-4-halo-3-quinolincarbonitrilos 4 son intermediarios clave usados para preparar 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (I). El esquema de reacción 5 muestra dos rutas alternas para la preparación de intermediarios clave adicionales, 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (II). Las anilinas 12 se pueden tratar con (etoximetilen)cianoacetato de etilo ya sea puro u opcionalmente en la presencia de un cosolvente tal

como tolueno, a temperaturas que varían desde aproximadamente 60 a aproximadamente 120°C seguido por ciclización térmica subsiguiente, preferiblemente en un sistema de solvente eutéctico el cual incluye una mezcla 3:1 de éter difenílico (Ph-O-Ph) y bifenilo (Ph-Ph) a un intervalo de temperatura de aproximadamente 240°C a aproximadamente 260°C, que produce 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (II). Alternativamente, la anilina 12 se hace reaccionar con (etoximetileno)malonato de dietilo ya sea puro u opcionalmente en la presencia de un cosolvente tolueno, a temperaturas que varían de aproximadamente 60 a aproximadamente 120°C. La ciclización térmica subsiguiente, preferiblemente en un sistema de solvente eutéctico el cual incluye una mezcla 3:1 de éter difenílico y bifenilo a temperatura elevada, a un intervalo de temperatura de aproximadamente 240°C a aproximadamente 260°C, proporciona el éster 13. La hidrólisis del éster 13 bajo condiciones preferiblemente básicas, tal como hidróxido de sodio en un solvente alcohólico tal como etanol, a temperaturas de reflujo resulta en ácido carboxílico 14. La conversión de ácido carboxílico 14 a amida primaria 15 se puede realizar por tratamiento con un agente de activación el cual incluye N,N-carbonil diimidazol (CDI) o cloruro de oxalilo seguido por la adición ya sea de gas amoníaco o preferiblemente una solución acuosa de hidróxido de amonio. La deshidratación de

la amida primaria 15 con un reactivo tal como cloruro cianúrico en un solvente tal como N,N-dimetilformamida proporciona 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilos de la Fórmula (II).

5

Esquema de Reacción 5



Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (II) se pueden preparar como se muestra en el Esquema de Reacción 6 a partir del ácido antranílico correspondiente o éster 16 donde R^{10} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono por reacción con N,N-dimetilformamida dimetil acetal o preferiblemente con N,N-dimetilformamida dietilacetal, opcionalmente en la presencia de un cosolvente tolueno a

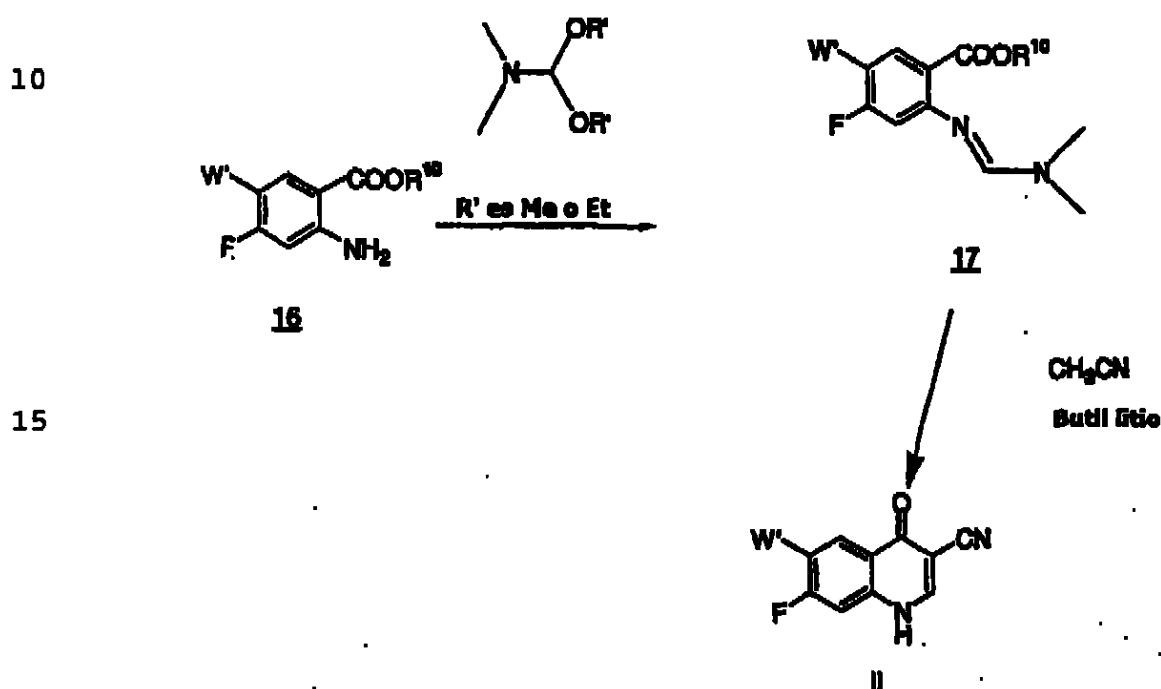
20

25

aproximadamente 100-130°C para proporcionar amidina 17. La reacción del anión de acetonitrilo, preferiblemente generado a partir de la reacción de n-butil litio con acetonitrilo, en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a

5 aproximadamente -78°C, con amidina 17 proporciona compuestos de la Fórmula (II).

Esquema de Reacción 6



20 Los compuestos de esta invención se preparan a partir de: (a) materiales de partida comercialmente disponibles (b) materiales de partida conocidos los cuales se pueden preparar como se describe en procedimientos de literatura o (c) nuevos intermediarios descritos en los

25 esquemas y procedimientos experimentales en la presente.

58

Se realizan reacciones en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para que la transformación sea efectuada. Se entiende por aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica que las diversas funcionalidades presentes en la molécula deben ser consistentes con las transformaciones químicas propuestas. Esto puede requerir juzgar el orden de etapas sintéticas, grupos protectores, si se requieren, y condiciones de desprotección. Los sustituyentes en los materiales de partida pueden ser incompatibles con algunas de las condiciones de reacción. Tales restricciones para los sustituyentes los cuales son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la técnica. Las reacciones son realizadas bajo atmósferas inertes donde sea apropiado.

Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas derivadas de tales ácido orgánicos e inorgánicos como: acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, malónico, glucónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico y ácidos aceptables similarmente conocidos.

Alquilo como se usa en la presente significa un radical de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido.

Alquenilo como se usa en la presente significa un radical de cadena recta o ramificada que tiene 2 a 6 átomos

63

59

de carbono opcionalmente sustituido. La cadena tiene al menos un enlace doble.

Alquinilo como se usa en la presente significa un radical de cadena recta o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido. La cadena tiene al menos un triple enlace.

Alcoxi como se usa en la presente significa un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo es como se describió previamente. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen pero no están limitados a metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, y t-butoxi.

Cicloalquilo como se usa en la presente significa un sistema de anillo saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Se prefiere 3 a 7 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo ejemplares incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

Arilo como se usa en la presente significa un anillo aromático mono o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Los anillos monocíclicos preferiblemente tienen 6 elementos y los anillos bicíclicos preferiblemente tienen estructuras de anillo de 8, 9, 10 ó 12 elementos. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo, alfa-naftilo, beta-naftilo, indeno, y similares independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes y de manera más preferible con 1 a 4

64

sustituyentes..

Heteroarilo significa un anillo de 5 ó 6 elementos monocíclico no sustituido u opcionalmente sustituido, el cual contiene 1 a 4, o particularmente 1 ó 2 heteroátomos los cuales pueden ser los mismos o diferentes. Nitrógeno, oxígeno y azufre son los heteroátomos preferidos, siempre que el heteroarilo no contenga enlaces O-O, S-S o S-O. Los ejemplos específicos incluyen tiofeno, furano, pirrolo, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina y 1,3,5-triazina. El anillo heteroarilo se puede oxidar cuando un heteroátomo es un átomo de nitrógeno para proporcionar el N-óxido correspondiente, incluyendo piridin-N-óxido o el anillo heterocíclico puede contener un grupo carbonilo en uno de los átomos de carbono, tal como 1,3,4-oxadiazol-2-ona.

Heteroarilo bicíclico como se usa en la presente se refiere a anillos fusionados bicíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen 8 a 20 átomos en el anillo que contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser los mismos o diferentes seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados los cuales pueden ser los mismos o diferentes siempre que el heteroarilo

bicíclico no contenga enlaces O-O, S-S o S-O. Ejemplos
específicos incluyen: indol, 2,3-dihidroindol, 2-indazol,
isoindazol, quinolina, isoquinolina, tetrahydroquinolina,
benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzotriazol,
5 benzotiazol, benzoxazol, benzisoxazol, 1,2-benzopiran,
cinolina, ftalazina, quinolina, 1,8-naftiridina, pirido[3,2-
b]piridina, pirido[3,4-b]piridina, pirido[4,3-b]piridina,
pirido[2,3-d]pirimidina, purina, y pteridina y similares.
Cualquiera o ambos anillos del sistema de anillo bicíclico se
10 puede saturar parcialmente, o saturar completamente, y el
grupo bicíclico se puede oxidar en un átomo de nitrógeno para
proporcionar el N-óxido correspondiente, tal como quinolin-N-
óxido o el sistema de anillo bicíclico puede contener un
grupo carbonilo en uno de los átomos de carbono, tal como 2-
15 indanona.

Heterociclilo, grupo heterociclilo o anillo
heterocíclico significa un radical monocíclico saturado o
parcialmente insaturado que contiene preferiblemente 3 a 8
átomos en el anillo, de manera más preferible 3 a 7 átomos en
20 el anillo y en forma más preferible 5 a 6 átomos en el anillo
seleccionados de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre con al
menos 1 y preferiblemente 1 a 4, en forma más preferible 1 a
2 nitrógeno, oxígeno o azufre como átomos en el anillo. Los
ejemplos específicos incluyen pero no se limitan a morfolina,
25 tiomorfolina, tiomorfolin-S-óxido, tiomorfolin-S,S-dióxido,

piperidina, N-alquilmiperidina, piperazina, N-alquilmiperazina, pirrolidina, aziridina, oxirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, 1,2-pirano, 1,4-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano y tetrahidropirano. El anillo
5 heterocíclico se puede oxidar en un átomo de nitrógeno trisustituido para proporcionar el N-óxido correspondiente, tal como N-etilmiperazin-N-óxido, o el anillo heterocíclico puede contener un grupo carbonilo en uno de los átomos de carbono, tal como pirrolidinona. Para facilitar un
10 entendimiento adicional de la invención, los siguientes ejemplos no limitativos ilustran el proceso de la presente invención.

Ejemplo de Referencia 1

15 7-Fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo

Una mezcla de 3-fluoro-4-metoxianilina (3.00 g, 21.26 mmol) y etoximetilen malonato de dietil (4.59 g, 21.26 mmol) se calentó a 110°C por 1 hora luego se enfrió a
20 temperatura ambiente. Se adicionó hexano y los sólidos se colectaron por filtración. Este material se suspendió en 45 ml de una mezcla 3:1 de éter difenílico : bifenilo y la mezcla se calentó a reflujo por 2 horas para proporcionar una solución café. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura
25 ambiente y se adicionó hexano. El sólido resultante se

colectó por filtración lavando con hexano para proporcionar 2.62 g de 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo como un sólido blanco, pf $>300^{\circ}\text{C}$.

5 EM 265.9 (M+H)+

Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO}_4$

Calculado: C, 58.87; H, 4.56; N, 5.28

Encontrado: C, 58.66; H, 4.16; N, 5.14.

10 Ejemplo de Referencia 2

Acido 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

Una mezcla de 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo (2.2 g, 8.30 mmol) y 13.2 ml
15 de hidróxido de sodio 1N y 40 ml de etanol se calentó a reflujo por 3 horas luego se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó agua y la mezcla se acidificó con ácido acético. El sólido resultante se colectó por filtración lavando con agua para proporcionar 1.90 g de ácido 7-fluoro-6-metoxi-4-
20 oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico como un sólido blanco, pf $265-267^{\circ}\text{C}$.

EM 238.1 (M+H)+

Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_4 - 1.2 \text{ H}_2\text{O}$

Calculado: C, 51.04; H, 4.03; N, 5.41.

25 Encontrado: C, 50.98; H, 3.95; N, 5.33.

Ejemplo de Referencia 37-Fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxamida

Una mezcla de ácido 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico (1.0 g, 4.21 mmol) y N,N'-
5 carbonildiimidazol (1.51 g, 9.28 mmol) en 14 ml de N,N-dimetilformamida se calentó a 65°C por 2 horas luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 200 ml de hidróxido de amonio acuoso en un baño de agua con hielo. La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante la
10 noche y luego se concentró a un volumen menor. El agua enfriada con hielo se adicionó seguida por acidificación con ácido acético. El sólido resultante se colectó por filtración lavando con agua para proporcionar 821 mg de 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxamida como un sólido
15 blanco, pf >300°C.

EM 236.8 (M+H)+

Análisis para $C_{11}H_9FN_2O_3 - 0.2 H_2O$

Calculado: C, 55.09; H, 3.94; N, 11.68.

Encontrado: C, 55.00; H, 3.63; N, 11.49.

20

Ejemplo de Referencia 47-Fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxamida (700 mg, 3.0 mmol) y cloruro cianúrico
25 (341 mg, 1.65 mmol) en 15 ml de N,N-dimetilformamida se

calentó a 65°C por 6 horas luego se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 206 mg adicionales de cloruro cianúrico. La mezcla se calentó a 65°C por 4 horas luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. Los sólidos se colectaron por filtración lavando con agua y hexano para proporcionar 610 mg de producto crudo. La purificación por cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de 3% de metanol en diclorometano a 10% de metanol en diclorometano, proporcionó 272 mg de 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo, pf 147-149°C.

EM 216.8 (M-H) -

Análisis para $C_{11}H_7FN_2O_2$ - 0.1 diclorometano

15 Calculado: C, 58.80; H, 3.19; N, 12.36.

Encontrado: C, 59.06; H, 2.96; N, 11.97.

Ejemplo de Referencia 4

Preparación alterna de

20 7-Fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 3-fluoro-4-metoxianilina (15.31 g, 108 mmol) y (etoximetilen)cianoacetato de etilo (18.36 g, 108 mmol) en tolueno se calentó a 100-110°C por 4.5 horas luego se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó una mezcla 1:1 de hexano y acetato de etilo y la mezcla se enfrió en un baño

25

con hielo. Los sólidos se colectaron lavando con hexano para proporcionar un primer cultivo de 26.10 g y un segundo cultivo de 1.24 g. Una porción de 2.0 g de este material se adicionó a 18 ml de una mezcla 3:1 de éter difenílico:bifenilo que se calentó a reflujo. Esta mezcla se calentó a reflujo por 4 horas luego se enfrió y vertió en hexano. Los sólidos se colectaron por filtración y lavaron con acetato de etilo y hexano para proporcionar 624 mg de 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo como un sólido café. El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se adicionó hexano. El sólido resultante se colectó por filtración para dar 1.07 g de 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo como un sólido amarillo.

15

Ejemplo de Referencia 5

4-Cloro-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo (1.0 g, 4.59 mmol) y 14 g de oxidloruro de fósforo se calentó a reflujo por 30 minutos luego se concentró in vacuo. El residuo se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía de columna instantánea eluyendo con un

25

gradiente de 1:5 acetato de etilo:hexano a 1:1 acetato de etilo:hexano, proporcionó 631 mg de 4-cloro-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, pf 160-162°C.

EM 236.9 (M+H) +

5 Análisis para $C_{11}H_6ClFN_3O$

Calculado: C, 55.83; H, 2.56; N, 11.84.

Encontrado: C, 55.66; H, 2.84; N, 11.91.

Ejemplo de Referencia 6

10 6-Metoxi-7-(2-metoxietoxi)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo

Se adicionó sodio (84 mg, 3.67 mmol) a 3.6 ml de 2-metoxietanol y la mezcla se calentó a reflujo por 90 minutos.

Se adicionó 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo (200 mg, 0.92 mmol) y la mezcla de
15 reacción se calentó a reflujo por 4 horas luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se acidificó con ácido acético. Los sólidos se colectaron por filtración, se lavaron con
20 acetato de etilo y hexano, para proporcionar 234 mg de 6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo, pf >300°C.

EM 272.9 (M-H) -

Análisis para $C_{14}H_{14}N_2O_4$ - 0.15 acetato de etilo

25 Calculado: C, 60.99; H, 5.31; N, 9.15.

Encontrado: C, 61.12; H, 5.29; N, 9.49.

Ejemplo de Referencia 7

4-Cloro-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

5 Una mezcla de 6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo (180 mg, 0.66 mmol) y 2.02 g de oxicloruro de fósforo se calentó a reflujo por 40 minutos luego se concentró in vacuo. El residuo se adicionó a agua y el pH se ajustó a 8 por la adición de bicarbonato de sodio
10 acuoso. Los sólidos se colectaron por filtración, se lavaron con agua y hexano, para proporcionar 169 mg de 4-cloro-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 178-180°C.

EM 292.9 (M+H)+

15 Análisis para $C_{14}H_{14}N_2O_4 - 0.60 H_2O$

Calculado: C, 55.39; H, 4.70; N, 9.23.

Encontrado: C, 55.23; H, 4.30; N, 8.87.

Ejemplo de Referencia 8

20 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

 Una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (4.12 g, 18 mmol) 2,4-dicloro-5-metoxianilina (4.56 g, 24 mmol) (Theodoridis, G.; Pestic.
25 Sci. 1990, 30, 259) y clorhidrato de piridina (2.31 g, 19.9

mmol) en 45 ml de 2-etoxietanol se calentó a 120°C por 3 horas luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se adicionó a bicarbonato de sodio acuoso y se agitó por 20 minutos. Los sólidos se colectaron por filtración para proporcionar 4.89 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, pf >260°C.

Teoría HRMS 392.03634; encontrado 392.03556 (M+H)+

Análisis para $C_{18}H_{12}Cl_2FN_2O_2 \cdot 2.0 H_2O$

Calculado: C, 50.48; H, 3.77; N, 9.81.

10 Encontrado: C, 50.41; H, 2.82; N, 9.78.

Ejemplo de Referencia 9

4-Ciclopentilamino-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (400 mg, 1.69 mmol) y ciclopentilamina (307 mg, 3.72 mmol) en 11 ml de 2-etoxietanol se calentó a 100°C por 1.5 horas luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se adicionó bicarbonato de sodio acuoso al residuo. Después de la agitación por 20 minutos, los sólidos se colectaron por filtración. La purificación por cromatografía de capa delgada preparativa, eluyendo con 5% de metanol, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano, seguido por trituración con éter dietílico y hexano, proporcionó 359 mg de 4-ciclopentilamino-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, pf 162-164°C.

25 EM 286.13 (M+H)+

Análisis para $C_{16}H_{16}FN_3O - 0.25 H_2O$

Calculado: C, 66.31; H, 5.74; N, 14.50.

Encontrado: C, 66.38; H, 5.80; N, 14.45.

Ejemplo de Referencia 10

5 4-Butilamino-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (300 mg, 1.27 mmol) y butilamina (205 mg, 2.80 mmol) en 10 ml de 2-etoxietanol se calentó a 80°C por 1.5 horas luego se enfrió a temperatura ambiente. La
10 mezcla de reacción se concentró in vacuo y se adicionó bicarbonato de sodio acuoso al residuo. Después de la agitación por 20 minutos, los sólidos se colectaron por filtración. La purificación por cromatografía de capa delgada preparativa, eluyendo con 2% de metanol en diclorometano
15 proporcionó 230 mg de 4-butilamino-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, pf 155-156°C.

EM 274.2 (M+H)+

Análisis para $C_{15}H_{16}FN_3O - 0.2 H_2O$

Calculado: C, 65.06; H, 5.98; N, 15.17.

20 Encontrado: C, 65.02; H, 5.91; N, 15.03.

Ejemplo de Referencia 11

6-Benciloxi-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 4-benciloxi-3-fluoroanilina (5.06 g,
25 27.9 mmol) (US 5,622,967) y (etoximetilen)cianoacetato de

71

etilo (5.08 g, 30.0 mmol) se calentó a 120°C por 45 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente. Este sólido se adicionó en porciones a una mezcla 3:1 de éter difenílico:bifenilo a 245°C. Esta mezcla se calentó a 245°C por 3 horas luego se enfrió y los sólidos se colectaron por filtración, lavando con hexano y éter dietílico para proporcionar 2.60 g de 6-benciloxi-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo, pf >250°C.

EM 293.1 (M-H) -

10 Ejemplo de Referencia 12

6-Benciloxi-4-cloro-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo (645 mg, 2.19 mmol) y 10 ml de oxidloruro de fósforo se calentó a 115°C por 1.5 horas luego se concentró in vacuo. El residuo se trató con hidróxido de amonio acuoso enfriado con hielo y el sólido resultante se colectó por filtración. La purificación por cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de 1% de acetato de etilo en hexano a 6% de acetato de etilo en hexano, proporcionó 284 mg de 6-benciloxi-4-cloro-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo, pf 159-160°C.

EM 313.13 (M+H) +

Análisis para $C_{17}H_{10}ClFN_2O$

Calculado: C, 65.15; H, 3.06; N, 8.82.

25 Encontrado: C, 65.29; H, 3.22; N, 8.96.

Ejemplo de Referencia 134-Cloro-7-fluoro-6-hidroxi-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 6-benciloxi-4-cloro-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo (733 mg, 2.34 mmol) y 1 ml de tioanisol
5 en 12 ml de ácido trifluoroacético se calentó a reflujo por 9 horas luego se concentró in vacuo. El residuo se trató con agua enfriada con hielo y luego se basificó a pH 9-10 por la adición de hidróxido de amonio acuoso. El sólido resultante se colectó por filtración y se lavó con éter dietílico. El
10 filtrado se extrajo con 10% de metanol en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se combinó con el sólido obtenido inicialmente, y este material se disolvió en 5% de metanol en acetato de etilo y se absorbió sobre gel de
15 sílice. La purificación por cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de hexano a cantidades incrementadas de acetato de etilo en hexano a 5% de metanol en acetato de etilo produjo 260 mg de 4-cloro-7-fluoro-6-hidroxi-3-quinolincarbonitrilo, pf >250°C.

20 EM 220.9 (M-H) -

Análisis para $C_{10}H_4ClFN_2O$

Calculado: C, 53.96; H, 1.81; N, 12.58.

Encontrado: C, 54.23; H, 2.02; N, 12.06.

Ejemplo de Referencia 144-Cloro-6-etoxi-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo

A una mezcla a 0°C de 4-cloro-7-fluoro-6-hidroxi-3-quinolincarbonitrilo (185 mg, 0.83 mmol), trifenilfosfina (392 mg, 1.49 mmol) y etanol (153 mg, 3.32 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano se adicionó dietilazodicarboxilato (260 mg, 1.80 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C por 45 minutos luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se purificó por cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de 1% de acetato de etilo en hexano a 5% de acetato de etilo en hexano que produjo 4-cloro-6-etoxi-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo, pf 165-166°C.

EM 251.0 (M+H)+

15 Análisis para $C_{12}H_8ClFN_2O$

Calculado: C, 57.50; H, 3.22; N, 11.18.

Encontrado: C, 57.24; H, 3.41; N, 11.09.

Ejemplo de Referencia 157-Fluoro-6-metoxi-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-3-

20 quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (500 mg, 2.11 mmol), 3,4,5-trimetoxianilina (515 mg, 2.81 mmol) y clorhidrato de piridina (270 mg, 2.33 mmol) en 20 ml de 2-etoxietanol se calentó a reflujo por 4 horas luego se enfrió a temperatura

74

ambiente. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso y se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. El sólido se colectó por filtración y se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró in vacuo. La trituración del residuo con acetato de etilo y éter dietílico produjo 512 mg de 7-fluoro-6-metoxi-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-3-quinolincarbonitrilo, pf 215-217°C.

EM 384.10 (M+H)+

10 Análisis para $C_{20}H_{14}Cl_2FN_3O_4 \cdot 0.8 H_2O$

Calculado: C, 60.39; H, 4.97; N, 10.56.

Encontrado: C, 60.75; H, 4.86; N, 10.16.

Ejemplo de Referencia 16

2-Fluoro-1-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno

15 Una mezcla de 2-fluoro-5-nitrofenol (10.0 g, 63.7 mmol), 2-bromoetil metil éter (15.0 g, 107.9 mmol) y carbonato de potasio (26.5 g, 192 mmol) en 40 ml de N,N'-dimetilformamida se calentó a 70°C por 4 horas luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. El sólido se colectó por filtración se lavó con agua y se secó para producir 12.0 g de 2-fluoro-1-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno, pf 62-63°C.

EM 216.02 (M+H)+

Análisis para $C_9H_{10}FNO_4$

25 Calculado: C, 50.24; H, 4.68; N, 6.51.

74

75

Encontrado: C, 50.24; H, 4.67; N, 6.49.

Ejemplo de Referencia 17

3-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)anilina

Una mezcla de 2-fluoro-1-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno (12.0 g, 55.7 mmol), polvo de hierro (10.3 g, 180 mmol) y cloruro de amonio (14.5 g, 270 mmol) en 170 ml de etanol y 50 ml de agua se calentó a reflujo por 1.5 horas luego se filtró caliente a través de una almohadilla de tierra diatomácea, lavando con etanol. El filtrado se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos precipitados se removieron por filtración. El filtrado se concentró a un volumen pequeño y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró in vacuo para proporcionar 9.45 g de 3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)anilina como un líquido café.

EM 186.13 (M+H)+

Análisis para $C_9H_{11}FNO_2$ - 0.2 equivalentes de H_2O

Calculado: C, 57.25; H, 6.62; N, 7.46.

Encontrado: C, 57.55; H, 6.27; N, 7.50.

20 Ejemplo de Referencia 18

4-Cloro-7-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 4, una mezcla de 3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)anilina (6.39 g, 34.5 mmol) y (etoximetilen)cianoacetato de etilo (5.84 g, 34.5 mmol) produjo 7.62 g de un sólido café.

26

siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 5, este sólido se convirtió a 6.0 g de 4-cloro-7-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 130-138°C.

EM 281.02, 282.98 (M+H)+

5 Análisis para $C_{13}H_{10}ClFN_2O_2$ - 0.1 equivalente de H_2O

Calculado: C, 55.27; H, 3.64; N, 9.92.

Encontrado: C, 55.02; H, 3.64; N, 9.64.

Ejemplo de Referencia 19

4-({3-Cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil}-
10 amino)-7-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo (2.72 g, 9.7 mmol), 3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]-benzamida (US4973599) (2.56 g, 10.6 mmol) y clorhidrato de piridina (1.2 g, 10.4 mmol) en 35 ml
15 de 2-etoxietanol se calentó a 110°C por 1.5 horas luego se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se colectaron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se suspendieron en bicarbonato de sodio saturado. Después de la agitación por 1.5 horas, los sólidos se colectaron por filtración para
20 proporcionar 2.92 g de 4-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil}amino)-7-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 265-270°C.

EM 484.05 (M+H)+

Análisis para $C_{33}H_{19}ClFN_5O_2S$ - 1.7 H_2O

25 Calculado: C, 53.69; H, 4.39; N, 13.61.



Encontrado: C, 53.47; H, 4.11; N, 13.39.

Ejemplo de Referencia 20

4-((3-Cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil)amino)-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 19, una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (2.30 g, 9.72 mmol), 3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]-benzamida (US4973599) (2.56 g, 10.6 mmol) y clorhidrato de piridina (1.2 g, 10.4 mmol)

10 produjo 3.00 g de 4-((3-Cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil)amino)-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, pf 290-294°C.

EM 440.20, 442.21, 443.22 (M+H)+

Análisis para $C_{21}H_{15}ClFN_2OS - 0.4 H_2O$

15 Calculado: C, 56.41; H, 3.56; N, 15.67.

Encontrado: C, 56.63; H, 3.25; N, 15.28.

Ejemplo de Referencia 21

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8, una mezcla de 4-cloro-6-etoxi-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo (197 mg, 0.78 mmol), 2,4-dicloro-5-metoxianilina (220 mg, 1.14 mmol) y clorhidrato de piridina (120 mg, 1.04 mmol) produjo, después de la cromatografía de

25 columna instantánea eluyendo con un gradiente de

diclorometano a 1% de metanol en diclorometano, 183 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo, pf 184-186°C.

EM 406.0 (M+H)

5 Análisis para $C_{19}H_{14}Cl_2FN_3O_2 - 0.5 H_2O$

Calculado: C, 54.96; H, 3.64; N, 10.12.

Encontrado: C, 54.99; H, 3.59; N, 10.05.

Ejemplo de Referencia 22

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-(2-

10 metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo (1.00 g, 3.59 mmol), 2,4-dicloro-5-metoxianilina (727 mg, 3.77 mmol) y clorhidrato de piridina (620 mg, 5.34 mmol) en 18 ml de 2-etoxietanol se calentó a 15 100-105°C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en bicarbonato de sodio saturado enfriado con hielo. Los sólidos se colectaron, se lavaron con agua y luego se trataron con metanol y diclorometano. La mezcla se filtró y el filtrado se 20 concentró. El residuo sólido se volvió pasta aguada con hexano, y los sólidos se colectaron por filtración para proporcionar 1.15 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 170-172°C.

Teoría HRMS 436.06256; encontrado 436.06093 (M+H)+

25 Análisis para $C_{20}H_{15}Cl_2FN_3O_3 - 0.4 H_2O$

79

Calculado: C, 54.16; H, 3.81; N, 9.48.

Encontrado: C, 53.90; H, 3.89; N, 9.36.

Ejemplo de Referencia 23

6-Benciloxi-4-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-3-

5 quinolincarbonitrilo

Siguiendo el procedimiento usado para preparar el
Ejemplo de Referencia 6, la reacción de 6-benciloxi-4-
hidroxi-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo y 2-metoxietanol
produjo 6-benciloxi-4-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-3-
10 quinolincarbonitrilo con 86% de rendimiento, pf >250°C.
EM 351.2 (M+H)+

Ejemplo de Referencia 24

6-Benciloxi-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el
Ejemplo de Referencia 12, la reacción de 6-benciloxi-4-
hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo con
oxicloruro de fósforo produjo 6-Benciloxi-4-cloro-7-(2-
metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo con 67% de rendimiento,
20 pf 142-145°C.
EM 369.1 (M+H)+
Análisis para C₂₀H₁₇ClN₂O₃
Calculado: C, 65.13; H, 4.65; N, 7.60.
Encontrado: C, 64.92; H, 4.90; N, 7.48.

PA

Ejemplo de Referencia 254-Cloro-6-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 6-Benciloxi-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo (512 mg, 1.39 mmol) y 0.9 ml de tioanisol en 7.5 ml de ácido trifluoroacético se calentó a reflujo por 3 horas luego se concentró in vacuo. El residuo se trató con agua con hielo y luego se basificó a pH 9-10 por la adición de hidróxido de amonio acuoso. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. La trituración con éter dietílico produjo 302 mg de 4-cloro-6-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 174-175°C.

EM 279.0 (M+H)+

15 Análisis para $C_{13}H_{11}ClN_2O_3 \cdot 0.8 H_2O$

Calculado: C, 53.27; H, 4.33; N, 9.56.

Encontrado: C, 53.39; H, 4.36; N, 9.71.

Ejemplo de Referencia 266-Butoxi-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

20 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo de Referencia 14, la reacción de 4-cloro-6-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo con trifenil fosfina, azodicarboxilato de dietilo y n-butanol produjo 6-butoxi-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo con 71% de
25 rendimiento, pf 128-130°C.

EM 335.1 (M+H)+

Análisis para $C_{17}H_{19}ClN_2O_3$

Calculado: C, 60.99; H, 5.72; N, 8.37.

Encontrado: C, 61.05; H, 5.82; N, 8.10.

5 Ejemplo de Referencia 27

4-Cloro-7-fluoro-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-3-quinolincarbonitrilo

Siguiendo el procedimiento usado para preparar el Ejemplo de Referencia 14, la reacción de 4-cloro-7-fluoro-6-
10 hidroxí-3-quinolincarbonitrilo con trifenil fosfina, azodicarboxilato de dietilo y 4-(2-hidroxietil)morfolina produjo 4-cloro-7-fluoro-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-3-quinolincarbonitrilo con 57% de rendimiento. Una muestra analítica se obtuvo por cromatografía de capa delgada
15 preparativa eluyendo con 1% de metanol en acetato de etilo, pf 163-164°C.

EM 336.1 (M+H)+

Análisis para $C_{16}H_{15}ClFN_3O_2$ - 0.13 acetato de etilo

Calculado: C, 57.15; H, 4.66; N, 12.10.

20 Encontrado: C, 57.03; H, 4.60; N, 11.96.

Ejemplo de Referencia 28

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-3-quinolincarbonitrilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de
25 Referencia 8, una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-6-(2-morfolin-4-

82

iletoxi)-3-quinolincarbonitrilo (136 mg, 0.41 mmol), 2,4-dicloro-5-metoxianilina (90.5 mg, 0.47 mmol) y clorhidrato de piridina (95 mg, 0.82 mmol) produjo, después de la cromatografía de capa delgada preparativa eluyendo con 7% de metanol en diclorometano, 58 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 166-168°C.

EM 488.9 (M-H) -

Análisis para $C_{23}H_{21}Cl_2FN_4O_3$

10 Calculado: C, 56.22; H, 4.31; N, 11.40.

Encontrado: C, 55.91; H, 4.44; N, 11.10.

Ejemplo de Referencia 29

6-Metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo

15 Una mezcla de 200 mg (0.92 mmol) de 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo (Ejemplo de Referencia 24) y 551 mg (5.50 mmol) de N-metilpiperazina en 1ml de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 90°C por 8 horas, luego a 105°C por unas 16 horas adicionales. Los solventes se
20 removieron in vacuo. Al residuo aceitoso resultante se adicionaron 2 ml de agua y 5 ml de metanol. Los solventes se removieron de nuevo in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de cloruro de metileno/metanol (9:1 a 4:1) para producir 152 mg

25 de

6-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-

82

dihidroquinolin-3-carbonitrilo como un sólido amarillo, dec. >235°C.

¹HRMN (DMSO-d₆): 2.33 (s, 3H), 3.13 (s amplio, 4H), 3.32 (s amplio, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.43 (s amplio, 1H).

EM (ES, modo de ion negativo): m/z calculado para C₁₆H₁₆N₄O₂: 298.1, encontrado: 297.2 (M-H)⁻.

Ejemplo de Referencia 30

10 2-{[(1E)-(dimetilamino)metiliden]amino}-4-fluorobenzoato de etilo

Una suspensión de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (10.2 g, 65.8 mmol) y dimetilformamida dietilacetal (58 ml) se calentó a reflujo por 6 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró in vacuo. El aceite oscuro se hizo pasar a través de una almohadilla de silicato de magnesio acuoso eluyendo con cloruro de metileno para proporcionar 17.16 g de 2-{[(1E)-(dimetilamino)metiliden]-amino}-4-fluorobenzoato de etilo como un aceite rojo.

20 EM 239.1 (M+H)⁺

Análisis para C₁₂H₁₅FN₂O₂ - 0.20 H₂O

Calculado: C, 59.59; H, 6.42; N, 11.58.

Encontrado: C, 59.84; H, 6.25; N, 11.29.

Ejemplo de Referencia 317-Fluoro-4-hidroxiquinilín-3-carbonitrilo

A una solución de n-butil litio 2.5 M en tetrahidrofurano (53.6 ml, 134 mmol) en 54 ml de tetrahidrofurano a -78°C se adicionó por goteo una solución de acetonitrilo (7.1 ml, 136 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano. Después de la agitación a -78°C por 10 minutos, una solución de 2-{{(1E)-(dimetilamino)metiliden]amino}-4-fluorobenzoato de etilo (14.5 g, 60.9 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano se adicionó durante un periodo de 1.5 h. Después de la agitación a -78°C por 2 h, la temperatura ambiente se dejó calentar lentamente a -10°C. La mezcla se enfrió entonces a -78°C y se adicionó por goteo ácido acético (18.3 g, 305 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 3 días. El precipitado se colectó por filtración lavando con tetrahidrofurano, agua, éter dietílico, acetato de etilo y luego éter dietílico adicional para producir 7.95 g de 7-fluoro-4-hidroxiquinolín-3-carbonitrilo como un sólido blanquecino, pf >250°C.

EM 187.0 (M-H) -

Análisis para $C_{10}H_5FN_2O - 0.20 H_2O$

Calculado: C, 62.63; H, 2.84; N, 14.61.

Encontrado: C, 62.55; H, 2.71; N, 14.29.

Ejemplo de Referencia 324-Cloro-7-fluoroquinolin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carbonitrilo (2.02 g, 10.7 mmol) y algunas gotas de N,N-dimetilformamida en 16.0 ml de cloruro de tionilo se calentó a reflujo por 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se adicionó tolueno (20 ml) y la mezcla se concentró de nuevo in vacuo para producir 2.18 g de 4-cloro-7-fluoroquinolin-3-carbonitrilo como un sólido amarillo, pf 163-165°C.

EM 207.0 (M+H)+

Ejemplo de Referencia 334-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 8, una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo (2.10 g, 10.2 mmol), 2,4-dicloro-5-metoxianilina (2.15 g, 11.2 mmol) y clorhidrato de piridina (1.18 g, 10.2 mmol) produjo 1.78 g de 4[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo, pf 199-201°C.

EM 360.0 (M-H)-

Análisis para $C_{17}H_{10}Cl_2FN_3O - 0.4 H_2O$

Calculado: C, 55.28; H, 2.95; N, 11.38.

25 Encontrado: C, 55.45; H, 2.98; N, 11.13.

Ejemplo de Referencia 347-(2-Metoxietoxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo

Una mezcla de hidruro de sodio (500 mg, 12.5 mmol) y 7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carbonitrilo (1.30 g, 6.9 mmol) en 2-metoxietanol (30 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Se adicionó hidruro de sodio adicional (250 mg, 6.25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Se adicionó hidruro de sodio adicional (250 mg, 6.25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa básica se acidificó con HCl acuoso y el sólido resultante se colectó por filtración para producir 1.05 g de 7-(2-metoxietoxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo como un sólido blanco, pf >250°C.

EM 243.1 (M-H) -

Análisis para $C_{13}H_{12}N_2O_3 \cdot 0.25 H_2O$

Calculado: C, 62.77; H, 5.07; N, 11.26.

Encontrado: C, 62.53; H, 4.68; N, 11.22.

20 Ejemplo de Referencia 354-Cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 32, 7-(2-metoxietoxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo (800 mg, 3.28 mmol), cloruro de tionilo y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida produjo 748 mg de

4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolín-3-carbonitrilo como un sólido blanquecino, pf 143-145°C.

EM 263.2 (M+H)+

5 Ejemplo de Referencia 36

4-Cloro-6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolín-3-carbonitrilo

Una mezcla de reacción de 0.3 g (1.01 mmol) de 6-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolín-3-carbonitrilo en 5 ml de oxidloruro de fósforo se calentó a 105°C por 45 minutos. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró a sequedad in vacuo para producir un sólido café. A este se adicionaron 5 ml de tolueno, y la solución se concentró a sequedad nuevamente. Una solución de carbonato de sodio acuosa saturada enfriada con hielo se adicionó por goteo al residuo. Esta mezcla se extrajo con 5 x 25 ml de una mezcla 95:5 de cloruro de metileno/metanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se removió por filtración, y el solvente se removió in vacuo para producir 0.255 g de 4-cloro-6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolín-3-carbonitrilo como un sólido amarillo, pf 177-179°C.

EM (ES, modo de ion positivo): m/z calculado para $C_{16}H_{17}ClN_4O$: 316.1, encontrado: 317.0 (M+H)+.

25 Análisis para $C_{16}H_{17}ClN_4O \cdot 0.1 H_2O$

Calculado: C, 60.32; H, 5.36; N, 17.59.

Encontrado: C, 60.00; H, 5.35; N, 17.82.

Los siguientes Ejemplos de Referencia 37-41 se obtuvieron de forma análoga por el método del Ejemplo de Referencia 8 y la anilina sustituida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 37

4-[(2,4-Diclorofenil)amino]-7-fluoro-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

10 PF 226-229°C; Espectro de Masa. 362.0 (ES+)

Ejemplo de Referencia 38

4-[(2,4-Dimetil-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

15 PF 152-153°C; Espectro de Masa 350.0 (ES+)

Ejemplo de Referencia 39

4-[(2-Cloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

20 PF 237°C dec., Espectro de Masa 356.0 (ES -)

Ejemplo de Referencia 40

7-Fluoro-6-metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

25 PF 169-171°C; Espectro de Masa 338.0 (ES +)

Ejemplo de Referencia 41

4-[(2,4-Dimetilfenil)amino]-7-fluoro-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

5 PF 184-185°C; Espectro de Masa 320.1 (ES -)

Ejemplo de Referencia 42

4-Cloro-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

10 Una mezcla de 7-fluoro-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo (1.5 g, 6.9 mmol) y (1-metilpiperidin-4-il)-metanol (1.8 g, 13.7 mmol) (WO 200471212) y una dispersión de 60% en aceite mineral de hidruro de sodio (0.8g, 34.4 mmol) se calentó a 110°C por 2 horas. La mezcla
15 de reacción se apagó con metanol, se concentró, y se sometió a azeotropía con tolueno para producir 2.25 g de un sólido café. Una mezcla de este sólido y oxicloruro de fósforo (15 ml, 159 mmol) se calentó a reflujo por 30 minutos luego se concentro in vacuo. El residuo se dividió entre bicarbonato
20 de sodio acuoso y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró en gel de sílice. La purificación por cromatografía de columna eluyendo con un gradiente de 1:9 metanol:cloruro de metileno a 0.05:1:5 trietilamina:metanol:cloruro de metileno produjo
25 1.6g de 4-cloro-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-

quinolin-3-carbonitrilo, pf 166-168°C.

EM 346 (M+H)⁺

Análisis para C₁₈H₂₀ClN₃O₂ - 1 HCl + 0.5 H₂O

Calculado: C, 54.72; H, 5.54; N 10.50.

5 Encontrado: C, 54.72; H, 6.07; N 10.05.

Ejemplo 1

7-(2-Butiniloxi)-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

10 Una mezcla de 2-butin-1-ol (2.02 g, 28.8 mmol) y sodio (65 mg, 1.53 mmol) se calentó a 120°C por 20 minutos. Se adicionó 4-[2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (150 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche, luego se

15 enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se adicionó a agua y se acidificó con ácido acético. Los sólidos se colectaron por filtración y se purificaron por cromatografía de columna instantánea, eluyendo con un gradiente de 3:7 acetato de etilo:hexano a 1:1 acetato de

20 etilo:hexano, para producir 116 mg de 7-(2-butiniloxi)-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, pf 193-197°C.

EM 442.1 (M+H)⁺

Análisis para C₂₃H₁₇Cl₂N₃O₃

25 Calculado: C, 59.74; H, 3.87; N, 9.50.

Encontrado: C, 59.65; H, 3.75; N, 9.30.

Ejemplo 2

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(3-dimetilamino-2,2-
5 dimetilpropoxi)-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de sodio (48 mg, 2.1 mmol) en 2 ml de 3-dimetilamino-2,2-dimetilpropanol se calentó a 100°C por 20 minutos. Se adicionó 4-(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (200 mg, 0.51 mmol) y
10 la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 7 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró in vacuo. El residuo
15 se purificó por cromatografía de columna instantánea eluyendo con 1:1 hexano:acetato de etilo para producir 58 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropoxi)-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, pf 178-180°C.

20 Teoría HRMS 503.16113; encontrado 503.16112 (M+H)+

Análisis para $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O_3 - 1.2 H_2O$

Calculado: C, 57.19; H, 5.84; N, 10.67.

Encontrado: C, 57.27; H, 6.19; N, 10.49.



92

Ejemplo 3

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de sodio (48 mg, 2.1 mmol) en 2 ml de 3-
 5 (1,1-dioxotiomorfolinil)-1-propanol (WO 20047212) se calentó
 a 100°C por 1 hora. Se adicionó 4-[(2,4-Dicloro-5-
 metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo
 (200 mg, 0.51 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a
 100°C por 4 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La
 10 mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado
 y los sólidos se colectaron por filtración. El residuo se
 purificó por cromatografía de columna instantánea eluyendo
 con 5% de metanol en diclorometano para producir 88 mg de 4-
 [(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(1,1-dióxido-4-
 15 tiomorfolinil)propoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, pf
 118-120°C.

Teoría HRMS 565.10735; encontrado 565.10674 (M+H)+

Análisis para C₂₅H₂₆Cl₂N₄O₅S - 1.1 H₂O

Calculado: C, 51.30; H, 4.86; N, 9.57.

20 Encontrado: C, 51.11; H, 4.70; N, 9.26.

Ejemplo 4

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-{2-[2-(1-piperazinil)etoxi]etoxi}-3-quinolincarbonitrilo

25

Una mezcla de sodio (50 mg, 2.2 mmol) en 1 ml de 2-

92

[2-(1-piperazinil)etoxi]etanol se calentó a 120°C por 2 horas. Se adicionó 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (150 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140-145°C por 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de 3% de metanol en diclorometano a 1% de hidróxido de amonio y 30% de metanol en diclorometano seguido por recristalización a partir de acetona y hexano para producir 124 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-{2-[2-(1-piperazinil)etoxi]etoxi}-3-quinolincarbonitrilo, pf 88-90°C.

EM 273.4, 274.2

Análisis para $C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_4 \cdot 1.5 H_2O \cdot 0.2$ acetona

Calculado: C, 54.60; H, 5.70; N, 11.97.

Encontrado: C, 54.68; H, 5.75; N, 11.76.

20 Ejemplo 5

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(2-tienilmetoxi)-3-quinolincarbonitrilo

A una mezcla de hidruro de sodio (37 mg, 1.54 mmol) en 3 ml de dimetilsulfóxido se adicionó 2-tiofenmetanol (48mg, 0.42 mmol). La solución se agitó a temperatura

ambiente por 45 minutos. Se adicionó 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (150 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado y los sólidos se colectaron por filtración. La purificación por cromatografía de columna instantánea eluyendo con 1:1 hexano:acetato de etilo produjo 61 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(2-tienilmetoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 194-196°C.

EM 485.9, 488.0 (M+H)+

Análisis para $C_{23}H_{17}Cl_2N_3O_3S$

Calculado: C, 56.80; H, 3.52; N, 8.64.

Encontrado: C, 56.71; H, 3.74; N, 8.46.

15

Ejemplo 6

7-Benciloxi-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

A una mezcla de hidruro de sodio (122 mg, 3.04 mmol) en 6 ml de dimetilsulfóxido se adicionó alcohol bencílico (91 mg, 0.84 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 40 minutos. Se adicionó 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (300 mg, 0.76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 3 horas luego se enfrió a

25

temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado y los sólidos se colectaron por filtración. La purificación por cromatografía de columna instantánea eluyendo con 10% de acetato de etilo en diclorometano produjo 267 mg de 7-benciloxi-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, pf 198-200°C.

Teoría HRMS 480.08763; encontrado 480.08725 (M+H)+

Análisis para $C_{25}H_{19}Cl_2N_3O_3$

10 Calculado: C, 62.51; H, 3.99; N, 8.75.

Encontrado: C, 62.31; H, 4.20; N, 8.70.

Ejemplo 7

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-etilsulfanil-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

15 A una mezcla de hidruro de sodio (82 mg, 2.04 mmol) en 6 ml de tetrahidrofurano se adicionó etantio1 (77 mg, 1.12 mmol) en 6 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Una solución de 4-
20 [(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (200 mg, 0.51 mmol) en 7 ml de tetrahidrofurano se adicionó vía una jeringa y la mezcla de reacción se calentó a 70°C por 5 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. El volumen de reacción se redujo por
25 concentración in vacuo y luego se dividió entre acetato de

etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró in vacuo. El residuo se purificó por
5 cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de 10% a 30% de acetato de etilo en hexano para producir 154 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-etilsulfanil-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, pf 212-214°C.

Teoría HRMS 434.04913; encontrado 434.04989 (M+H)+

10 Teoría HRMS 867.09098; encontrado 867.09317 (2M+H)+

Análisis para $C_{23}H_{19}Cl_2N_3O_3 - 0.3 H_2O$

Calculado: C, 54.62; H, 4.03; N, 9.56.

Encontrado: C, 54.32; H, 4.06; N, 9.50.

15 Ejemplo 8

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-fenilsulfanil-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de tiofenóxido de sodio (181 mg, 1.37 mmol) y 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-
20 metoxi-3-quinolincarbonitrilo (100 mg, 0.27 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano se calentó a reflujo durante la noche. Se adicionó N-metilpirrolidona (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C por 1 hora luego a 140°C por 45 minutos. Se adicionaron 100 mg adicionales de tiofenol de sodio y la
25 mezcla de reacción se calentó a 140°C por 3 horas. La mezcla

de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea eluyendo con 1:4 acetato de etilo:hexano para producir 36 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-fenilsulfanil-3-quinolincarbonitrilo, pf 220-222°C.

EM 481.7, 483.7 (M+H)+

Análisis para $C_{24}H_{17}Cl_2N_3O_2S$

10 Calculado: C, 54.62; H, 4.03; N, 9.56.

Encontrado: C, 54.32; H, 4.06; N, 9.50.

Ejemplo 9

4-Ciclopentilamino-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-

15 quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 4-ciclopentilamino-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (150 mg, 0.53 mmol) e hidruro de sodio (53 mg, 2.21 mmol) en 1.6 ml de 2-metoxietanol se calentó a reflujo por 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró in vacuo. La purificación por cromatografía de capa delgada preparativa, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano, seguido por

25 trituración con metanol y éter dietílico, produjo 95 mg de 4-

ciclopentilamino-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 87-90°C.

EM 342.23 (M+H)+

Análisis para $C_{11}H_{13}N_3O_3 \cdot 0.20 H_2O$

5 Calculado: C, 65.12; H, 6.90; N, 11.99.

Encontrado: C, 64.88; H, 6.88; N, 12.13.

Ejemplo 10

4-butilamino-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-

10 quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 4-butilamino-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (150 mg, 0.55 mmol) e hidruro de sodio (55 mg, 2.29 mmol) en 1.7 ml de 2-metoxietanol se calentó a reflujo por 30 minutos luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía de capa delgada preparativa, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano, seguido por 15 trituración con acetato de etilo, proporcionó 135 mg de 4-butilamino-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 99-102°C.

EM 330.24 (M+H)+

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0.94 (t, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H),

25 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 4H), 4.23 (m, 2H).

7.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.31 (s, 1H).

Ejemplo 11

7-benciltio-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo

5 Una mezcla de hidruro de sodio (169 mg, 4.2 mmol),
bencil mercaptano (145 mg, 1.2 mmol) y 4-[(2,4-dicloro-5-
metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo
(250 mg, 0.64 mmol) en 1 ml de tetrahidrofurano se calentó a
70°C por 1 hora, luego se agitó a temperatura ambiente
10 durante la noche. En la adición de 1 ml de dimetil sulfóxido
se obtuvo una solución. Cantidades adicionales de hidruro de
sodio y bencil mercaptano se adicionaron y la mezcla de
reacción se calentó a 100°C. La mezcla de reacción se dividió
entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre
15 sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El
residuo se purificó por cromatografía de capa delgada
preparativa, eluyendo con 1:2 acetato de etilo:hexano para
proporcionar 150 mg de 7-benciltio-4-[(2,4-dicloro-5-
metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo, pf 123-
20 125°C.

EM 494.03 (M-H) -

Análisis para $C_{25}H_{19}Cl_2N_3O_2S - 0.5 H_2O$

Calculado: C, 59.40; H, 3.99; N, 8.31.

Encontrado: C, 59.45; H, 3.98; N, 8.12.

Ejemplo 124-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(piridin-4-iloxi)-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de hidruro de sodio (128 mg, 3.2 mmol) y
 5 4-hidroxipiridina (750 mg, 7.89 mmol) en 5 ml de N,N'-
 dimetilformamida se calentó a 100°C por 1 hora. Se adicionó
 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-
 quinolincarbonitrilo (200 mg, 0.51 mmol) y la mezcla de
 reacción se calentó a 130°C por 2 horas. Se adicionaron 21 mg
 10 adicionales de hidruro de sodio y la mezcla de reacción se
 calentó a 130°C por unos 30 minutos adicionales. La mezcla de
 reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa
 orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se
 concentró in vacuo. El residuo se purificó por calentamiento
 15 con metanol y diclorometano para proporcionar 130 mg de 4-
 [(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(piridin-4-
 iloxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 267-269°C.

EM 467.11 (M+H)+

Análisis para $C_{23}H_{16}Cl_2N_4O_3$ - 0.2 acetato de etilo

20 Calculado: C, 58.89; H, 3.33; N, 11.55.

Encontrado: C, 58.84; H, 3.41; N, 11.60.

Ejemplo 134-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo

25 Una mezcla de hidruro de sodio (128 mg, 3.2 mmol) y

101
 1-metil-4-piperidinetanol (180 mg, 1.25 mmol) [EP 0581538] en
 5 ml de N,N'-dimetilformamida se calentó a 110°C por 1 hora.
 Se adicionó 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-
 metoxi-3-quinolincarbonitrilo (200 mg, 0.51 mmol) y la mezcla
 5 de reacción se calentó a 135°C por 5 horas. Durante las
 siguientes 4 horas se adicionaron 128 mg adicionales de
 hidruro de sodio a la mezcla de reacción a 130°C. La mezcla
 de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa
 orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se
 10 concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía
 de capa delgada preparativa, eluyendo con 20% metanol en
 diclorometano para proporcionar 105 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-
 metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(2-(1-metilpiperidin-4-
 il)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo, pf 190-191°C.

15 EM 515.19 (M+H)+

Análisis para $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_3 \cdot 1.0 H_2O$

Calculado: C, 58.53; H, 5.67; N, 10.50.

Encontrado: C, 58.65; H, 5.57; N, 10.34.

Ejemplo 14

20 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-
 metoxietoxi]-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de sodio (118 mg, 5.11 mmol) y 2-
 metoxietanol (5 ml) se calentó a 120-130°C por 3 horas. Se
 adicionó 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-
 25 metoxi-3-quinolincarbonitrilo (500 mg, 1.28 mmol) y la mezcla

102

de reacción se calentó a 120-125°C por 1 hora. La temperatura de la mezcla de reacción se incrementó a 140-150°C y esta temperatura se mantuvo por 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso enfriado con hielo. El sólido se colectó por filtración lavando con agua y hexano. La cromatografía de columna instantánea, eluyendo con 2% metanol en diclorometano proporcionó 550 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-metoxietoxi]-3-quinolincarbonitrilo, pf 210-212°C.

EM 448.2 (M+H)+

Análisis para $C_{21}H_{19}Cl_2N_3O_4$

Calculado: C, 56.26; H, 4.27; N, 9.37.

Encontrado: C, 56.02; H, 4.16; N, 9.12.

15

Ejemplo 15

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(1-metil-3-piperidinil)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo

A una solución de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (250 mg, 0.64 mmol) y 1-metilpiperidin-3-metanol (165 mg, 1.28 mmol) en 6 ml de N,N'-dimetilformamida a 135°C se adicionó hidruro de sodio (92 mg, 3.8 mmol) en porciones. Después de 1 hora, se adicionaron 92 mg adicionales de hidruro de sodio a la mezcla de reacción a 135°C. Después de

102

30 minutos la mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado. Después de la agitación por 15 minutos el sólido se colectó por filtración. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea, eluyendo con un
5 gradiente de 5% metanol en diclorometano a 1% de hidróxido de amonio en 10% metanol en diclorometano. Después de una purificación adicional por cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de 5% metanol en diclorometano a 25% metanol en diclorometano, se obtuvo 4-
10 [(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(2-(1-metil-3-piperidinil)metoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 176-178°C.

EM 499.09 (M-H) -

Análisis para $C_{25}H_{26}Cl_2N_4O_3$ - 0.3 H_2O

Calculado: C, 59.25; H, 5.29; N, 11.06.

15 Encontrado: C, 59.18; H, 5.20; N, 10.91.

Ejemplo 16

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo

20 A una solución de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (600 mg, 1.53 mmol) y 1-metilpiperidin-4-metanol (395 mg, 3.06 mmol) (WO 20047212) en 10 ml de N,N'-dimetilformamida a 135°C se adicionó hidruro de sodio (362 mg, 9.06 mmol) en
25 porciones. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se

vertió en bicarbonato de sodio saturado. Después de la agitación por 15 minutos, el sólido se colectó por filtración. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea, eluyendo con un gradiente de 5% metanol en diclorometano a 25% metanol en diclorometano. La titulación con éter dietílico proporcionó 396 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(2-(1-metil-4-piperidinil)metoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 200-202°C.

EM 501.3 (M+H)+

10 Análisis para $C_{25}H_{26}Cl_2N_4O_3 - 0.8 H_2O$

Calculado: C, 58.21; H, 5.39; N, 10.86.

Encontrado: C, 58.19; H, 5.23; N, 10.67.

Ejemplo 17

15 6-metoxi-7-[2-metoxietoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de hidruro de sodio (80 mg, 2.0 mmol) y 6-metoxi-7-fluoro-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-3-quinolincarbonitrilo (203 mg, 0.53 mmol) en 2-metoxietanol (6 ml) se calentó a reflujo por 2 horas. Se adicionó hidruro de sodio adicional (80 mg, 2.0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se
25 secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró in

vacuo. La trituración del residuo con acetato de etilo y éter dietílico proporcionó 178 mg de 6-metoxi-7-[2-metoxietoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-3-quinolincarbonitrilo, pf 188-190°C.

5 EM 440.22 (M+H)+

Análisis para $C_{23}H_{23}N_3O_6 - 1.0 H_2O$

Calculado: C, 60.38; H, 5.95; N, 9.19.

Encontrado: C, 60.44; H, 5.98; N, 9.15.

Ejemplo 18

10 6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-3-quinolincarbonitrilo

Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 15, 6-metoxi-7-fluoro-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-3-quinolincarbonitrilo (230 mg, 0.60 mmol) y 1-metilpiperidin-3-metanol (200 mg, 1.55 mmol) proporcionaron, después de la cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de 3:1 acetato de etilo:metanol a 2% de hidróxido de amonio acuoso en 3:1 acetato de etilo:metanol, 143 mg de 6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-3-quinolincarbonitrilo, pf atenuado a 65°C.

20

EM 493.26 (M+H)+

Análisis para $C_{27}H_{32}N_4O_5 - 2.5 H_2O$

Calculado: C, 60.32; H, 6.94; N, 10.42.

25 Encontrado: C, 60.28; H, 6.71; N, 10.35.

Ejemplo 19

4-((3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil)-
amino)-6-metoxi-7-[2-(2-metoxi)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de sodio (78 mg, 3.4 mmol) en 2 ml de 2-
5 (2-metoxietoxi)etanol se calentó a 100°C por 1 hora. Se
adicionó 4-((3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]-
fenil)amino)-7-fluoro-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo (300
mg, 0.68 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C por
3.5 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla
10 de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado y los
sólidos se colectaron por filtración, lavando con agua. La
purificación por cromatografía de columna instantánea
eluyendo con un gradiente de 2% metanol en diclorometano a 3%
metanol en diclorometano seguido por recristalización a
15 partir de acetona y hexano proporcionó 262 mg de 4-((3-cloro-
4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil)amino)-6-metoxi-
7-[2-(2-metoxi)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo, pf 222-224°C.

EM 540.35, 542.39 (M+H)+

Análisis para $C_{26}H_{26}ClN_5O_4S \cdot 0.5 H_2O$

20 Calculado: C, 56.87; H, 4.96; N, 12.76.

Encontrado: C, 56.75; H, 4.78; N, 12.72.

Ejemplo 20

4-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil}amino)-7-[3-(dimetilamino)propoxi]-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 19, 4-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil}amino)-7-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo (300 mg, 0.62 mmol) y 2 ml de 3-dimetilamino-1-propanol proporcionaron 115mg de 4-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil}-amino)-7-[3-(dimetilamino)propoxi]-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 194-203°C.

EM 567.31 (M+H)+, 284.16 (M+2H)2+

Análisis para $C_{28}H_{31}ClN_6O_3S - 1.4 H_2O$

Calculado: C, 56.77; H, 5.75; N, 14.19.

15 Encontrado: C, 56.61; H, 5.35; N, 13.90.

Ejemplo 21

4-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil}-amino)-7-[3-(4-etil-1-piperazinil)propoxi]-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, 4-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil}amino)-7-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo (300 mg, 0.62 mmol) y 1-etil-4-(3-hidroxipropil)piperazina (540 mg, 3.1 mmol) proporcionaron 155 mg de 4-({3-cloro-4-[(1-metil-1H-

25 . mmol)

imidazol-2-il)sulfanil]fenil}amino)-7-[3-(4-etil-1-piperazinil)propoxi]-6-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 188-190°C.

EM 318.68 (M+2H)+2

5 Análisis para $C_{32}H_{38}ClN_7O_3S - 1.0 H_2O$

Calculado: C, 58.74; H, 6.16; N, 14.99.

Encontrado: C, 58.84; H, 5.91; N, 14.73.

Ejemplo 22

10 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-[2-metoxietoxi]-7-[(1-metilpiperidina-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo

Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 15, 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-[2-metoxietoxi]-3-quinolincarbonitrilo (300 mg, 0.69 mmol) y

15 1-metilpiperidina-4-metanol (178 mg, 1.38 mmol) proporcionaron, después de la cromatografía de capa delgada preparatoria eluyendo con 20% metanol en acetato de etilo, 165 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-[2-metoxietoxi]-7-[(1-metilpiperidina-4-il)metoxi]-3-

20 quinolincarbonitrilo, pf 153-155°C.

EM 545.19 (M+H)+

Análisis para $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_4 - 0.7 H_2O$

Calculado: C, 58.11; H, 5.67; N, 10.04.

Encontrado: C, 58.04; H, 5.74; N, 9.99.

Ejemplo 234-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 17, 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo (138 mg, 0.34 mmol) y 2-metoxietanol proporcionaron 105 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 215-217°C.

10 EM 462.1 (M+H)⁺

Análisis para $C_{22}H_{21}Cl_2N_3O_4 - 0.3 H_2O$

Calculado: C, 56.49; H, 4.66; N, 8.99.

Encontrado: C, 56.59; H, 4.64; N, 8.95.

15 Ejemplo 24

6-butoxi-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 6-butoxi-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo (184 mg, 0.55 mmol), 2,4-dicloro-5-metoxianilina (127 mg, 0.66 mmol) y clorhidrato de piridina (76 mg, 0.66 mmol) en 5 ml de 2-etoxietanol se calentó a 120°C por 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró in vacuo. Se adicionó éter dietílico al residuo y los sólidos se colectaron y se suspendieron en bicarbonato de sodio acuoso, saturado.

25

Después de la agitación por 1 hora, los sólidos se colectaron por filtración y se lavaron con agua. La purificación por cromatografía de capa delgada preparatoria, eluyendo con 7% metanol en diclorometano proporcionó 93 mg de 6-butoxi-4-
5 [(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 166-167°C.

EM 488.0 (M-H) -

Análisis para $C_{24}H_{25}Cl_2N_3O_4 - 0.5 H_2O$

Calculado: C, 57.72; H, 5.25; N, 8.41.

10 Encontrado: C, 57.67; H, 4.93; N, 8.49.

Ejemplo 25

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetoxi)-3-quinolincarbonitrilo

15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 15, 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo (250 mg, 0.64 mmol) y tetrahidropiran-2-metanol proporcionaron 177 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(tetrahydro-2H-piran-
20 2-ilmetoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 193-196°C.

EM 485.9 (M-H) -

Análisis para $C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_4$

Calculado: C, 59.03; H, 4.75; N, 8.60.

Encontrado: C, 59.06; H, 4.84; N, 8.39.

Ejemplo 26

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(2-morfolin-4-iletoksi)-3-quinolincarbonitrilo

5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 15, 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-(2-morfolin-4-iletoksi)-3-quinolincarbonitrilo (102 mg, 0.21 mmol) y 2-metoxietanol proporcionaron 86 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(2-morfolin-4-iletoksi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 158-159°C.

10 EM 544.9 (M-H) -

Análisis para $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_5 \cdot 1.3 H_2O$

Calculado: C, 54.70; H, 5.40; N, 9.81.

Encontrado: C, 54.57; H, 5.24; N, 9.79.

15 Ejemplo 27

4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 200 mg (0.455 mmol) de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-7-fluoro-6-
20 metoxiquinolin-3-carbonitrilo (ejemplo de referencia 20) y 273 mg (2.73 mmol) de N-metilpiperazina en 1 ml de 1-metil-2-pirrolidinona se calentó a 105°C por 16 horas. Los solventes se removieron in vacuo. Se adicionó una porción de 10 ml de agua al residuo, del cual se precipitó un sólido color
25 canela. El sólido se separó por filtración y se lavó con

agua. Después del secado in vacuo, el sólido se suspendió en acetato de etilo y se agitó por 1 hora. El sólido se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó in vacuo para proporcionar 0.175 g de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolin-3-carbonitrilo como un sólido amarillo, pf 270-272°C.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.24 (s, 3H), 3.19 (s amplio, 4H), 3.32 (s amplio, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.58 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 1.8$ Hz), 7.53 (d, $J = 0.6$ Hz), 7.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

EM (ES, modo de ión negativo): m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{OS}$: 519.2, encontrado: 518.3 (M-H) $^-$

15 Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{OS} \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$

Calculado: C, 58.04; H, 5.25; N, 18.22.

Encontrado: C, 58.16; H, 4.94; N, 17.95.

Ejemplo 28

20 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-([3-(1-metilpiperidín-4-il)propil]amino)quinolin-3-carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 27, 250. mg (0.64 mmol) de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

25 se hicieron reaccionar con 600 mg (3.80 mmol) de 3-(1-

113

metilpiperidín-4-il)propilamina en 2 ml de 1-metil-2-pirrolidinona a 105°C por 18 horas para producir 130 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-{[3-(1-metilpiperidín-4-il)propil]amino}quinolin-3-carbonitrilo como un sólido blanco, pf 122-124°C.

EM (ES, modo de ión positivo): m/z calculado para $C_{27}H_{31}Cl_2N_5O$: 573.2, encontrado: 528.2 (M+H)⁺.

Análisis para $C_{27}H_{31}Cl_2N_5O$

Calculado: C, 61.36; H, 5.91; N, 13.25.

10 Encontrado: C, 60.96; H, 5.76; N, 12.90.

Ejemplo 29

4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-7-{[3-(dimetil)aminopropil]amino}-6-metoxiquinolin-3-

15 carbonitrilo

Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 27, 150 mg (0.34 mmol) de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-7-fluoro-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo se hicieron reaccionar con 209 mg (2.05 mmol) de N,N-dimetil-1,3-propandiamina en 1 ml de 1-metil-2-pirrolidinona a 105°C por 16 horas para producir 99 mg de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-7-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo como un sólido color canela, pf 198-200°C.

25 EM (ES, modo de ión positivo): m/z calculado para $C_{26}H_{29}ClN_5O$: ...

112

521.2, encontrado: 522.4 (M+H)⁺.

Análisis para C₂₆H₂₈ClN₇OS - 0.75 H₂O

Calculado: C, 58.31; H, 5.55; N, 18.31.

Encontrado: C, 58.00; H, 5.16; N, 17.93.

5 Ejemplo 30

4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-
7-[[3-(dimetilamino)propil]-metilamino]-6-metoxiquinolin-3-
carbonitrilo

10 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el
ejemplo 27, 150 mg (0.34 mmol) de 4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-
imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-7-fluoro-6-metoxiquinolin-
3-carbonitrilo se hicieron reaccionar con 238 mg (2.05 mmol)
de N,N,N'-trimetil-1,3-propandiamina en 1 ml de 1-metil-2-
pirrolidinona a 105°C por 16 horas para producir 121 mg de 4-
15 [3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-7-
[[3-(dimetil)aminopropil]-metilamino]-6-metoxiquinolin-3-
carbonitrilo como un sólido color canela, pf 196-201°C.

EM (ES, modo de ión positivo): m/z calculado para C₂₇H₃₀ClN₇OS:
535.2, encontrado: 536.1 (M+H)⁺.

20 Análisis para C₂₇H₃₀ClN₇OS - 0.50 H₂O

Calculado: C, 59.49; H, 5.73; N, 17.99.

Encontrado: C, 59.61; H, 5.59; N, 17.84.

Ejemplo 314-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(4-metil)piperazin-1-il)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo

5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 15, 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo (200 mg, 0.55 mmol) y 3-(4-metil)piperazin-1-il)propanol produjeron 71 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(4-metil)piperazin-1-il)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, pf 154-155°C.

10 EM 497.9 (M-H) -

Análisis para $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2 - 0.8 H_2O$

Calculado: C, 58.32; H, 5.60; N, 13.60.

Encontrado: C, 58.32; H, 5.30; N, 13.28.

Ejemplo 32

15 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo

20 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 15, 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo (200 mg, 0.55 mmol) y 1-metil-1-piperidin-4-metanol produjeron 75 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo, pf 191-193°C.

EM 468.8 (M-H) -

Análisis para $C_{24}H_{24}Cl_2N_4O_2 - 0.6 H_2O$

25 Calculado: C, 59.78; H, 5.27; N, 11.62.

Encontrado: C, 59.87; H, 5.11; N, 11.70.

Ejemplo 33

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 15, 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo (300 mg, 0.83 mmol) y 2-(metoxi)etanol produjeron 194 mg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2-metoxi)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo, pf 182-183°C.

10 EM 416.1 (M-H) -

Análisis para $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_3$

Calculado: C, 57.43; H, 4.10; N, 10.05.

Encontrado: C, 57.36; H, 4.09; N, 9.89.

15 Ejemplo 34

4-[(2,4-diclorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo (262 mg, 1.0 mmol), 2,4-dicloroanilina
20 (195 mg, 1.2 mmol) y clorhidrato de piridina (140 mg, 1.2 mmol) en 10 ml de 2-etoxietanol se calentó a reflujo por 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lavó con una mezcla 1:1
25 de bicarbonato de sodio saturado e hidróxido de sodio 5N. La

capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía de columna, eluyendo con un gradiente de 1:1 acetato de etilo:hexano a todo el acetato de etilo proporcionó 103 mg de

5 4-[(2,4-diclorófenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo, pf 144-145°C.

EM 388.0 (M-H) -

Análisis para $C_{19}H_{15}Cl_2N_3O_2$

Calculado: C, 58.78; H, 3.89; N, 10.82.

10 Encontrado: C, 58.86; H, 3.90; N, 10.76.

Ejemplo 35

6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(4-fenoxifenilamino)-quinolin-3-carbonitrilo

15 Una mezcla de reacción de 0.12 g (0.38 mmol) de 4-cloro-6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolin-3-carbonitrilo, 0.077 g (0.42 mmol) de 4-fenoxianilina y 0.044g (0.38 mmol) de clorhidrato de piridina en 2 ml de 2-etoxietanol se calentó a 115°C por 45 minutos. Después del
20 enfriamiento, la mezcla se filtró, se lavó con 2-etoxietanol frío, luego acetato de etilo. Después del secado in vacuo, el sólido se suspendió en una solución saturada de carbonato de sodio, se agitó por 45 minutos y se colectó por filtración. El producto de reacción se lavó con agua y se secó in vacuo,
25 para proporcionar 0.11 g de 6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-

11) -4-(4-fenoxifenilamino)-quinolin-3-carbonitrilo como un sólido amarillo, pf atenuado a 93°C.

EM (ES, modo de ión negativo): m/z calculado para $C_{20}H_{17}N_3O_2$: 465.2, encontrado: 464.2 (M-H)⁻.

5 **Análisis para $C_{20}H_{17}N_3O_2 \cdot 1.0 H_2O$**

Calculado: C, 69.55; H, 6.04; N, 14.48.

Encontrado: C, 69.68; H, 5.83; N, 14.40.

Los siguientes ejemplos 36-40 se obtuvieron análogamente por el método del ejemplo 17 y el alcohol
10 correspondiente.

Ejemplo 36

4-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-carbonitrilo

15 PF 170-171°C; Espectro de Masa 415.9 (ES +)

Ejemplo 37

4-[(2,4-dimetil-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-carbonitrilo

20 PF 143-145°C; Espectro de Masa 408.2 (ES +)

Ejemplo 38

4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-carbonitrilo

25 PF 179-181°C; Espectro de Masa 412.2 (ES -)

Ejemplo 39

6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

PF 116-119°C; Espectro de Masa 394.2 (ES +)

5 Ejemplo 40

4-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-quinolin-3-carbonitrilo

PF 107-109°C; Espectro de Masa 378.2 (ES +)

Los siguientes ejemplos 41-52 se obtuvieron
10 análogamente por el método del ejemplo 16 y el alcohol correspondiente.

Ejemplo 41

4-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

15 PF 224-225°C; Espectro de Masa 469.0 (ES -)

Ejemplo 42

4-[(2,4-dimetil-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

PF 160-162°C; Espectro de Masa 461.3 (ES +)

20 Ejemplo 43

6-metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

PF >250°C; Espectro de Masa 445.2 (ES -)

120

Ejemplo 44

4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

PF 106-108°C; Espectro de Masa 467.2 (ES +)

5

Ejemplo 45

4-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

PF 190-191°C; Espectro de Masa 429.2 (ES -)

10

Ejemplo 46

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo

PF 144-145°C; Espectro de Masa 529.2 (ES +)

15

Ejemplo 47

4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo

PF 117-120°C; Espectro de Masa 485.2 (ES +)

20

Ejemplo 48

6-metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-7-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo

PF 163-166°C; Espectro de Masa 475.3 (ES +)

25

121

121

Ejemplo 49

4-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-[3(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo

PF 159-162°C; Espectro de Masa 459.3 (ES +)

5 Ejemplo 50

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo

PF 125-128°C; Espectro de Masa de Alta Resolución: 530.17274
calculado: 530.17203.

10 Ejemplo 51

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[(1-etilpiperidin-4-il)metoxi]-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

PF 192-195°C; Espectro de Masa 515.2 (ES +)

Ejemplo 52

15 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo

PF 178-179°C; Espectro de Masa 499.0 (ES -)

El ejemplo 53 se obtuvo análogamente por el método del ejemplo 1 y el alcohol correspondiente.

20 Ejemplo 53

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolin-3-carbonitrilo

PF 134-138°C; Espectro de Masa 485.3 (ES -)

Los siguientes ejemplos 54-57 se obtuvieron
25 análogamente por el método del ejemplo 27 y la amina

121

122

correspondiente.

Ejemplo 54

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

5 PF 165-167°C; Espectro de Masa 474.1 (ES +)

Ejemplo 55

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-{[3-(dimetilamino)-propil(metil)amino]-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

10 PF 116-117°C; Espectro de Masa 486.2 (ES -)

Ejemplo 56

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-{(2-metoxietil)amino}quinolin-3-carbonitrilo

15 PF 165-166°C; Espectro de Masa 445.1 (ES -)

Ejemplo 57

6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-{[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]amino}quinolin-3-carbonitrilo

20 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo de referencia 22, una mezcla de 4-cloro-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo (200 mg, 0.58 mmol) y 4-(piridin-3-iloxi)fenilamina (161.5 mg, 0.87 mmol) (Cacciola, J.; Fevig, J. M.; Stouten, P. F. W.; Alexander, R. S.; Knabb, R. M.; Wexler, R. W. Bioorg. Med.

25

123

123

Chem. Let. 2000, 10, 1253) proporcionó 203 mg de 6-metoxi-7-
 [(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-4-{[4-(piridin-3-
 iloxi)fenil]amino}quinolin-3-carbonitrilo, pf 182-184°C.

EM 496.3 (M+H)⁺

5 Análisis para C₂₉H₂₉N₅O₃ - 0.6 HCl

Calculado: C, 67.30; H, 5.77; N, 13.54.

Encontrado: C, 67.23; H, 5.65; N, 13.38.

Ejemplo 58

10 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-{[3-(4-
 metilpiperazin-1-il)propil]amino}quinolin-3-carbonitrilo

EM 529.2 (ES +)

Ejemplo 59

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-{[3-morfolin-
 4-ilpropil]amino}quinolin-3-carbonitrilo

15 EM 516.1 (ES +)

Ejemplo 60

4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2,2-dietoxietoxi)-6-
 metoxiquinolin-3-carbonitrilo

EM 506.2 (ES +)

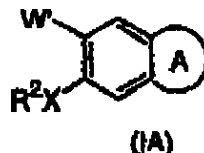
20

124

REIVINDICACIONES

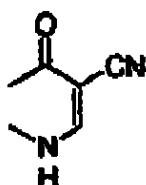
1. Proceso para preparar un 7-sustituido-3-quinolin
o quinolon carbonitrilo de la Fórmula (I):

5

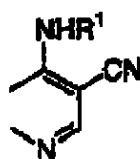


en donde: (A) es un anillo de la fórmula

10



o



y

X se selecciona de -O-, -S-, -NH-, y -NR²'-;

W' es H o -OR³;

q es un número entero de 0-5;

15

m es un número entero de 0-2;

n es un número entero de 2-5;

R¹ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, o un anillo arilo,
o heteroarilo, el anillo arilo o heteroarilo se fusiona

20 opcionalmente a un anillo arilo o heteroarilo adicional, los
anillos arilo o heteroarilo opcionalmente fusionados se
pueden sustituir opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste de

-J, -NO₂, -NH₂, -OH, -SH, -CN, -N₃, -COOH, -CONH₂, -NHC(O)NH₂,

25 -C(O)H, -CF₃, -OCF₃, -R⁴, -OR⁴, -NHR⁴, -NR⁴R⁴, -S(O)ₘR⁴, .

125

$-\text{NHSO}_2\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{OH}$, $-\text{R}^5\text{OR}^4$, $-\text{R}^5\text{NH}_2$, $-\text{R}^5\text{NHR}^4$, $-\text{R}^5\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{SH}$,
 $-\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{NHR}^6\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^6\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^6\text{OR}^4$, $-\text{NHR}^6\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^6\text{NHR}^4$,
 $-\text{NHR}^6\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^6\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^6\text{NHR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^6\text{NHR}^4\text{R}^4$, $-\text{OR}^6\text{OH}$,
 $-\text{OR}^6\text{OR}^4$, $-\text{OR}^6\text{NH}_2$, $-\text{OR}^6\text{NHR}^4$, $-\text{OR}^6\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$,
5 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{OR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NHR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 $-\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$,
 $-\text{R}^5\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{R}^5\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^4$ y $-\text{R}^5\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$, y grupos $-\text{YR}^7$ en
donde Y se selecciona independientemente de $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$,
10 $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$,
 $-\text{Q}(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q-$, $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q-$, $-\text{C}(\text{R}^8)_2)_q\text{Q}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, *cis*- y *trans*-
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ y cicloalquilo de 3-10 átomos de carbono;

Q es $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NH}-$, o $-\text{NR}^9-$;

J es halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo;

15 R^2 , $\text{R}^{2'}$ y R^3 cada uno se selecciona independientemente de
un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo
alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo alquinilo de
2 a 6 átomos de carbono, en donde cada grupo alquilo,
alquenilo o alquinilo independiente se sustituye
20 opcionalmente con $-\text{NO}_2$, ciano, o $-\text{QR}^4$, o R^2 , $\text{R}^{2'}$ y R^3 se
seleccionan independientemente de

$-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q\text{-arilo}$, $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q\text{-heteroarilo}$, $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q\text{-}$
heterociclilo, $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_n\text{-Q}-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q\text{-arilo}$, $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_n\text{-Q-}$
 $(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q\text{-heteroarilo}$, $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_n\text{-Q}-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_q\text{-heterociclilo}$,
25 $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_n\text{-Q}-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_n\text{-Q-arilo}$, $-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_n\text{-Q}-(\text{C}(\text{R}^8)_2)_n\text{-Q-}$

130

heteroarilo, y $-(C(R^8)_2)_n-Q-(C(R^8)_2)_n-Q$ -heterociclilo, en donde el grupo heterociclilo se puede sustituir opcionalmente en el carbono o nitrógeno con un grupo seleccionado de $-R^4$, $-(C(R^8)_2)_q$ -arilo, $-(C(R^8)_2)_q$ -heteroarilo, $-(C(R^8)_2)_q$ -heterociclilo, $-(C(R^8)_2)_q-SO_2R^4$, o el grupo heterociclilo se puede sustituir opcionalmente en el carbono por $-(C(R^8)_2)_q-QR^4$, o el grupo heterociclilo se puede sustituir opcionalmente en el nitrógeno por $-(C(R^8)_2)_n-QR^4$, y también en donde el grupo arilo o heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con un grupo seleccionado de $-NO_2$, ciano, $-R^4$, $-(C(R^8)_2)_q$ -arilo, $-(C(R^8)_2)_q$ -heteroarilo, $-(C(R^8)_2)_q$ -heterociclilo, $-(C(R^8)_2)_q-SO_2R^4$, y $-(C(R^8)_2)_q-QR^4$ y además siempre que R^2 y $R^{2'}$ se pueden tomar opcionalmente en forma conjunta con el nitrógeno al cual los mismos están unidos, formando un anillo heterocíclico que tiene 3 a 8 elementos en el anillo uno de los cuales es opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo heterocíclico formado se puede sustituir opcionalmente en carbono o nitrógeno con un grupo $-R^4$, o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente sobre carbono por $-(C(R^8)_2)_q-QR^4$, o el anillo heterocíclico se puede sustituir opcionalmente sobre nitrógeno por $-(C(R^8)_2)_n-QR^4$;

R^4 es un grupo monovalente seleccionado independientemente de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos

de carbono, y alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R^5 es un grupo divalente seleccionado independientemente de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, y alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono;

5 R^6 es un grupo alquilo divalente de 2 a 6 átomos de carbono;

R^7 es un anillo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un anillo arilo o heteroarilo, opcionalmente fusionado a un anillo arilo o heteroarilo
 10 adicional, en donde el anillo arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado, se puede sustituir opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de arilo, $-\text{CH}_2\text{-arilo}$, $-\text{NH-arilo}$, $-\text{O-arilo}$, $-\text{S(O)}_m\text{-arilo}$, $-\text{J}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC(O)NH}_2$,
 15 $-\text{C(O)H}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{R}^4$, $-\text{OR}^4$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{S(O)}_m\text{R}^4$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{OH}$, $-\text{R}^5\text{OR}^4$, $-\text{R}^5\text{NH}_2$, $-\text{R}^5\text{NHR}^4$, $-\text{R}^5\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{SH}$, $-\text{R}^5\text{S(O)}_m\text{R}^4$, $-\text{NHR}^6\text{OH}$, $-\text{NHR}^6\text{OR}^4$, $-\text{N(R}^4\text{)R}^6\text{OH}$, $-\text{N(R}^4\text{)R}^6\text{OR}^4$, $-\text{NHR}^6\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^6\text{NHR}^4$, $-\text{NHR}^6\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{N(R}^4\text{)R}^6\text{NH}_2$, $-\text{N(R}^4\text{)R}^6\text{NHR}^4$, $-\text{N(R}^4\text{)R}^6\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{OR}^6\text{OH}$, $-\text{OR}^6\text{OR}^4$, $-\text{OR}^6\text{NH}_2$, $-\text{OR}^6\text{NHR}^4$, $-\text{OR}^6\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{OC(O)R}^4$,
 20 $-\text{NHC(O)R}^4$, $-\text{NHC(O)NHR}^4$, $-\text{OR}^5\text{C(O)R}^4$, $-\text{NHR}^5\text{C(O)R}^4$, C(O)R^4 , $-\text{C(O)OR}^4$, $-\text{C(O)NHR}^4$, $-\text{C(O)NR}^4\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{C(O)H}$, $-\text{R}^5\text{C(O)R}^4$, $-\text{R}^5\text{C(O)OH}$, $-\text{R}^5\text{C(O)OR}^4$, $-\text{R}^5\text{C(O)NH}_2$, $-\text{R}^5\text{C(O)NHR}^4$, $-\text{R}^5\text{C(O)NR}^4\text{R}^4$, $-\text{R}^5\text{OC(O)R}^4$, $-\text{R}^5\text{OC(O)NH}_2$, $-\text{R}^5\text{OC(O)NHR}^4$ y $-\text{R}^5\text{OC(O)NR}^4\text{R}^4$;

R^8 es independientemente $-\text{H}$ o $-\text{R}^4$;

25 R^9 es un grupo alquilo monovalente de 1 a 6 átomos de carbono;

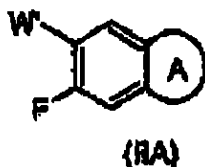
129

en donde arilo como se usa en la presente representa un anillo aromático mono o bi-cíclico que tiene 6 a 12 átomos de carbono,

heteroarilo como se usa en la presente representa un anillo de 5 ó 6 elementos, el cual contiene 1 a 4 heteroátomos los cuales pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

y heterociclilo representa un radical monocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene 3 a 8 átomos en el anillo seleccionados de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre con al menos 1 y preferiblemente 1 a 4, en forma más preferida 1 a 2 nitrógeno, oxígeno o azufre como átomos en el anillo;

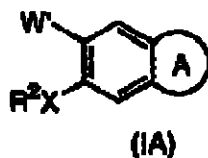
caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (IIA) correspondiente



en donde: $\textcircled{A}$ es como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula R^2XH , donde X se selecciona de -S-, -O-, -NH-, y -NR^{2'}- y donde R^{2'} y R² son como se definieron anteriormente o R^{2'} y R² se pueden tomar opcionalmente en forma conjunta con el nitrógeno al cual cada uno se une para formar un anillo heterocíclico, y en la presencia de una base, cuando X es -O- o -S-, para producir un 7-sustituido-2-

135

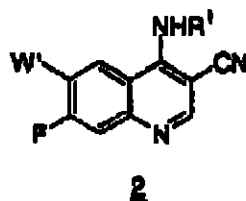
quinolincarbonitrilo de la Fórmula (IA)



5 y si así se desea convertir un compuesto de la Fórmula (IA) a una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente por medios convencionales, y si así se desea, convertir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente a un compuesto de la Fórmula (IA) por medios convencionales.

10 2. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula IIA usado como material de partida es un 7-fluoro-4-(amino sustituido)-3-quinolincarbonitrilo de la fórmula 2

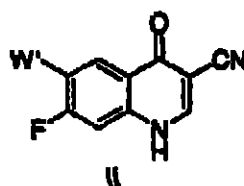
15



el cual se prepara por un proceso que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo de la Fórmula (II)

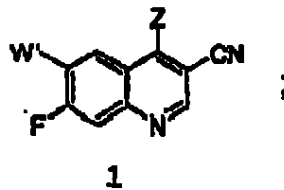
20



25

130

con un reactivo de halogenación para proporcionar un 7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo 1 donde Z es Cl o Br

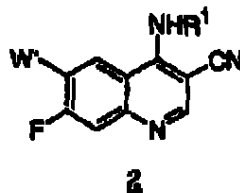


5

y

b) hacer reaccionar el producto 7-fluoro-3-quinolincarbonitrilo de la fórmula 1 con una amina de la fórmula R^1NH_2 en la presencia de clorhidrato de piridina, para proporcionar un 7-fluoro-4-(amino sustituido)-3-quinolincarbonitrilo de la fórmula 2

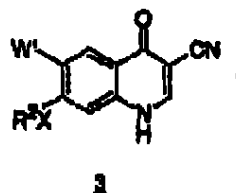
10



15 de conformidad con la reivindicación 1.

3. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de la fórmula (IA) es un 7-sustituido-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo de la fórmula 3

20

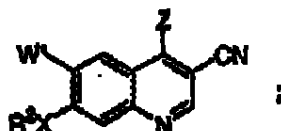


y se convirtió a un compuesto de la fórmula (I) por el proceso que comprende las siguientes etapas:

25

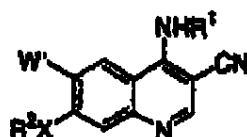
131

- a) hacer reaccionar con un reactivo de halogenación para proporcionar un 7-sustituido-4-halo-3-quinolincarbonitrilo 4 donde Z es Cl o Br



4

- b) hacer reaccionar el 7-sustituido-4-halo-3-quinolincarbonitrilo de la etapa a) con una amina R^1NH_2 , en la presencia de clorhidrato de piridina, para producir un 7-sustituido-3-quinolincarbonitrilo de la Fórmula (I)



(I)

y si así se desea convertir un compuesto de la Fórmula (I) a una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente por medios convencionales, y si así se desea, convertir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente a un compuesto de la Fórmula (I) por medios convencionales.

4. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el reactivo de halogenación es oxidloruro de fósforo u oxibromuro de fósforo.

5. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^1 es arilo sustituido.

6. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R¹ se selecciona de 2,4-dicloro-5-metoxifenilo;

ciclopentilo;

5 butilo;

3,4,5-trimetoxifenilo;

3-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenilo;

2,4-diclorofenilo;

2-cloro-5-metoxifenilo;

10 5-metoxi-2-metilfenilo y

2,4-dimetilfenilo.

7. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque X es -O- o -S- y en donde la base se selecciona de potasio, hidruro de potasio, sodio e hidruro de sodio.

8. Proceso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la base es sodio o hidruro de sodio.

9. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R² se selecciona de uno de los siguientes:

2-butinilo;

3-dimetilamino-2,2-dimetilpropilo;

3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propilo;

2-[2-(1-piperazinil)etoxi]etilo;

25 2-tienilmetilo;

133

- bencilo; etilo;
 fenilo;
 2-metoxietilo;
 piridin-4-ilo;
- 5 2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo;
 2-(1-metil-3-piperidinil)metilo;
 2-(1-metil-4-piperidinil)metilo;
 2-(2-metoxi)etilo;
 3-(dimetilamino)propilo;
- 10 3-(4-etil-1-piperazinil)propilo;
 (1-metilpiperidin-4-il)metilo;
 tetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo;
 3-(1-metilpiperidin-4-il)propilo;
 (3-(dimetilamino)propil)metilo;
- 15 (1-metilpiperidin-4-il)metilo;
 3-(1-metilpiperidin-4-il)propilo;
 3-(4-metil-1-piperazinil)propilo;
 (1-etilpiperidin-4-il)metilo;
 (1-metilpiperidin-2-il)metilo;
- 20 piperidin-4-ilmetilo;
 y
 3-(dimetilamino)propilo.

10. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque X es -NH- o

25 -NR^{2'} - y donde R^{2'} y R² se pueden tomar opcionalmente en forma

138

conjunta con el nitrógeno al cual cada uno se une para formar un anillo heterocíclico.

11. Proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque XR^3 se selecciona de

5 4-metilpiperazin-1-ilo o (4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-ilo).

12. Proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque es para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

10 7-(2-Butinilo)-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropoxi)-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

15 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(2-[2-(1-piperazinil)etoxi]etoxi)-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(2-tienilmetoxi)-3-quinolincarbonitrilo;

20 7-Benciloxi-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-etilsulfanil-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-

25 fenilsulfanil-3-quinolincarbonitrilo;

135

- 4-Ciclopentilamino-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-Butilamino-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo;
- 5 7-Benciltio-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-(piridin-4-iloxi)-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[2-(1-
- 10 metilpiperidin-4-il)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[2-metoxietoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[2-(1-metil-3-piperidinil)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 15 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[2-(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 6-Metoxi-7-[2-metoxietoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil) amino]-3-quinolincarbonitrilo;
- 6-Metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(3,4,5-
- 20 trimetoxifenil) amino]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(3-Cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il) sulfanil] fenil)-amino]-6-metoxi-7-[2-(2-metoxi)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(3-Cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il) sulfanil] fenil)-amino]-7-[3-(dimetilamino)propoxi]-6-(2-metoxietoxi)-3-
- 25 quinolincarbonitrilo;

140

- 4-((3-Cloro-4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]fenil)-
amino)-7-[3-(4-etil-1-piperazinil)propoxi]-6-(2-metoxietoxi)-
3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-(2-metoxietoxi)-7-[(1-
5 metilpiperidin-4-il)metoxi]3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-(2-
metoxietoxi)3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(tetrahydro-
2H-piran-2-ilmetoxi)3-quinolincarbonitrilo;
- 10 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(2-
morfolin-4-iletoxi)3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-
6-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-{[3-(1-
15 metilpiperidin-4-il)propil]amino}quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-
7-{[3-(dimetil)aminopropil]amino}-6-metoxiquinolin-3-
carbonitrilo;
- 4-[3-Cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-fenilamino]-
20 7-{[3-(dimetilamino)propil]-metilamino}-6-metoxiquinolin-3-
carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(4-metil)piperazin-
1-il)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-
25 il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo;

137

- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amin]-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo;
- 4-[(2,4-Diclorofenil)amino]-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-quinolin-3-carbonitrilo;
- 5 4-[(2,4-Dimetil-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2-Cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-carbonitrilo;
- 6-Metoxi-7-(2-metoxietoxi)-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-
- 10 quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Diclorofenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 15 4-[(2,4-Dimetil-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 6-Metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2-Cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-
- 20 metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
- 25 4-[(2-Cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(1-

- metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 6-Metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-7-[3-(1-
 metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-[3(1-metilpiperidin-4-
 5 il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-
 1-piperazinil)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[(1-etilpiperidin-4-
 il)metoxi]-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo;
 10 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-
 metilpiperidin-2-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-(piperidin-4-
 ilmetoxi)quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-{[3-(dimetilamino)
 15 propil]amino}-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-{[3-
 (dimetilamino)propil](metil)amino]-6-metoxiquinolin-3-
 carbonitrilo; y
 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(2-
 20 metoxietil)amino]quinolin-3-carbonitrilo;

13. Proceso de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado porque es para la preparación de un compuesto
 seleccionado a partir del grupo que consiste de:

- 4-[(2,4-Diclorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)quinolin-3-
 25 carbonitrilo;

6-Butoxi-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-3-quinolincarbonitrilo;

6-Metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(4-fenoxifenilamino)-quinolin-3-carbonitrilo;

- 5 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]quinolin-3-carbonitrilo;
 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-(2,2-dietoxietoxi)-6-
 10 metoxiquinolin-3-carbonitrilo;

y

6-Metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-{[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]amino}quinolin-3-carbonitrilo.

14. Proceso de conformidad con la reivindicación 1,
 15 caracterizado porque es para la preparación de un compuesto
 seleccionado del grupo que consiste de:

6-Metoxi-7-(2-metoxietoxi)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarbonitrilo;

- 6-Metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo; y
 20 7-(2-Metoxietoxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION **[x]**

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|---|-------|
| ◆ | Indicación de que se solicita la concesión de una patente | [1] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [1] |
| ◆ | Descripción de la invención | [34] |
| ◆ | Dibujos de ser estos pertinentes | [-] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [2] |

COMPLETA [2]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL [1]

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica del esquema trazado | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha **28 OCT. 2004**

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

141

2020

Bogotá D C

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Apoderado(a)

WYETH HOLDING CORPORATION

REFERENCIA:	Radicación N°	04-108774
	Solicitud internacional	PCT/US03/13149
	Fecha inicio fase nacional	2004-11-30
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

10873

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

26 NOV. 2004,
202063

2020
Bogotá D C

Doctor(a) A
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
WYETH HOLDINGS

REFERENCIA:	Radicación N°	04-108774	
	Solicitud internacional	PCT US03/113149	
	Fecha inicio fase nacional	2004-11-30	
	Trámite	011	
	Evento	379	
	Actuación	430	
	Folios	001	11136

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, mediante oficio No **10873** notificado por fijación en lista de fecha **26 de noviembre de 2004**, requirió al doctor(a) **ALICIA LLOREDA RICAURTE** para que complementara la solicitud de acuerdo con las normas citadas.

Sin embargo, el mencionado requerimiento no cumplió con los presupuestos establecidos en el artículo 39 de la Decisión 486, es decir no se indicó al solicitante el plazo en el cual se debía presentar la respuesta al mismo, por lo que es procedente revocar en su totalidad el oficio No **10873** de fecha **26 de noviembre de 2004** y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento en los siguientes términos:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, **03 DIC. 2004**
202063