Q.F

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE N°. 05-116284

54. TÍTULO "DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 417/12 // A61K31,...

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 1- NOV 2005

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05116284 00000000 Folios: 313
Fecha (AMD): 2005-11-16 18:04:33
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 21-12-05

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **GLAXO GROUP LIMITED** Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Inglaterra Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BALDWIN, Ian, .Robert; BARKER, Michael, David; DEAN, Anthony, William; ELDRED, Colin, David; EVANS, Brian; GOUGH, Sharon, Lisa; GUNTRIP, Stephen, Barry; HAMBLIN, Julie, Nicole; HOLMAN, Stuart; JONES, Paul; LINDVALL, Mika, Kristian; LUNNISS, Christopher, James; REDFERN, Tracy, Jane; REDGRAVE, Alison, Judith; ROBINSON, John, Edward y WOODROW, Michael. Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG12NY. Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra	

(5) PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/005494 Fecha: 19/05/04
Publicación Internacional No. WO 2004/103998 A1 Fecha: 02/12/04

(6) Título (54): "DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA"

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 417/12

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐

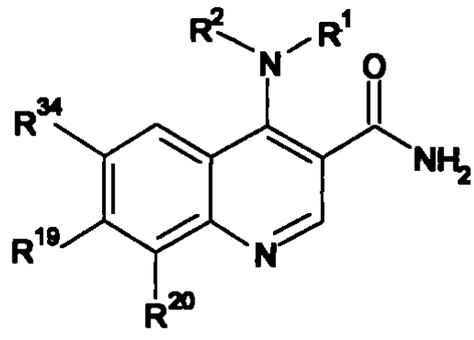
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	21.05.03	0311688.6
GB	10.11.03	0326187.2

(9) Comprobante de Pago No. 05-84.149 **Fecha:** Noviembre 3 de 2005

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] 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)
- [x] 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.
- [x] 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.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capitulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

C.C.39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05116284 00000000
Fecha (AMD): 2005-11-16 18:04:55 Folios: 313
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 84,149
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2005

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	42200074	03/11/2005	4,430,000.00

***** 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	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL Nd. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.
Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLÁ

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 200
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
   Sello de la Oficina de Asuntos
10. Firma: (ilegible)
    M. Monaghan

12 MAY 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

SCRIVENER NOTARIES

DX No. 40001 Piccadilly 1

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258650
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SET -3 P 12:12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

12 MAY 2005

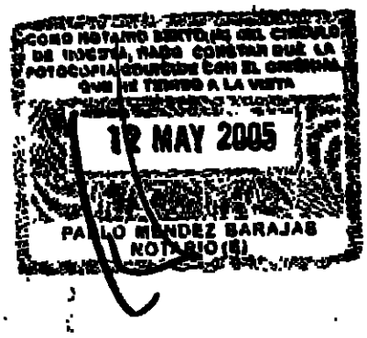
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Exteriores y del Commonwealth Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada **"GLAXO GROUP LIMITED"**, Sociedad legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, PAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 MAY 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

SCRIVENER NOTARIES

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — Martin E Buehner
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

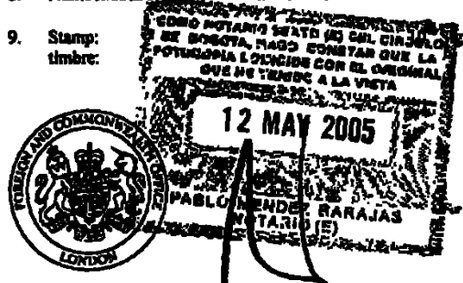
   Certified/Attesté

5. at London/à Londres — 6. the/le 26 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No. G499865

9. Stamp: / timbre:



Signature: M. Monaghan

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en **Glaxo Wellcome House**
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **GLAX GROUP LIMITED**, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at **Glaxo Wellcome House**
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Officer
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CARLO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
12 MAY 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Extracto publicación
Folio 9

[redacted]

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No 05116284	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

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	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
FRB/PB60271		
Solicitud internacional No.	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)*
PCT/EP2004/005494	19/05/2004	21/05/2003

Solicitante

GLAXO GROUP LIMITED

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 __4__ 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 nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II).

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA

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. Respecto a los dibujos,

a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicara en el resumen.

Folios 10 y 11 tengelas

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/005494

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC7 C07D417/12 C07D215/54 C07D413/12 C07D403/12 C07D407/12
C07D401/12 C07D409/12 C07D403/14 C07D407/14 A61K31/4706
A61K31/4709 A61P11/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC7 C07D A61K A61P

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)

EPO-Interno, Dato CHEM ABS, Dato WPI, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 0 480 052 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 15 de abril de 1992 (1992-04-15) página 3, línea 24-página 3, línea 49; ejemplos 95, 96, 21	1-15 20-23, 25

X	WO 02/092571 A (ASTRAZENECA AB; LARSSON JOAKIM (SE); SJOE PETER (SE)) 21 de noviembre de 2002 (2002-11-21) página 2, línea 15-página 3, línea 36; ejemplos 119, 120, 184e, 155, 156, 184	1-15 20-23, 25
	--/--	
X	WO 02/20489 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO; YU GUIXUE (US); BI YINGZHI (US); MACOR JOHN) 14 de marzo de 2002 (2002-03-14)	1-15, 20-23, 25
A	página 2, línea 24-página 4, línea 3	16-19, 24

A	WO 98/57936 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 23 de diciembre de 1998 (1998-12-23) página 2, línea 3-página 3, línea 14	1-25

☐ 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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
25 de agosto de 2004	01/09/2004
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Usuelli, A

Forma PCT/ISA/210 (hoja segunda) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/005494

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: _
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque la reivindicación 19 está dirigida al método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos de los compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/005494

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0480052	A 15-04-1992	AU 634880 B2	04-03-1993
		AU 7548091 A	21-10-1991
		DE 69128682 D1	19-02-1998
		DE 69128682 T2	04-06-1998
		DK 480052 T3	11-05-1998
		EP 0480052 A1	15-04-1992
		ES 2112272 T3	01-04-1998
		JP 4211661 A	03-08-1992
		WO 9114677 A1	03-10-1991
		US 5215999 A	01-06-1993
WO 02092571	A 21-11-2002	BR 0209431 A	03-08-2004
		CA 2446717 A1	21-11-2002
		CZ 20033034 A3	16-06-2004
		EE 200300544 A	16-02-2004
		EP 1387830 A1	11-02-2004
		WO 02092571 A1	21-11-2002
WO 0220489	A 14-03-2002	AU 8516301 A	22-03-2002
		WO 0220489 A2	14-03-2002
		US 2003225128 A1	04-12-2003
		US 2002177587 A1	28-11-2002
WO 9857936	A 23-12-1998	AU 735573 B2	12-07-2001
		AU 8222898 A	04-01-1999
		CA 2289100 A1	23-12-1998
		CN 1260784 T	19-07-2000
		EP 0993449 A1	19-04-2000
		WO 9857936 A1	23-12-1998
		JP 2002504925 T	12-02-2002
		US 6069151 A	30-05-2000
		ZA 9805253 A	17-06-1999

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
FRB/PB60271		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2004/005494	19/05/2004	21/05/2003
Applicant		
GLAXO GROUP LIMITED		

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 4 sheets.

[X] 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, see Box No. I.

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   QUINOLINE DERIVATIVES AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

5. With regard to the abstract,
   [X] 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 No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005494

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D417/12 C07D215/54 C07D413/12 C07D403/12 C07D407/12
C07D401/12 C07D409/12 C07D403/14 C07D407/14 A61K31/4706
A61K31/4709 A61P11/00

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 A61K A61P

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)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 480 052 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 15 April 1992 (1992-04-15) page 3, line 24 - page 3, line 49; examples 95,96,21	1-15, 20-23,25
X	WO 02/092571 A (ASTRAZENECA AB ; LARSSON JOAKIM (SE); SJOE PETER (SE)) 21 November 2002 (2002-11-21) page 2, line 15 - page 3, line 36; examples 119,120,184e,155,156,184	1-15, 20-23,25
X	WO 02/20489 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; YU GUIXUE (US); BI YINGZHI (US); MACOR JOHN) 14 March 2002 (2002-03-14)	1-15, 20-23,25
A	page 2, line 24 - page 4, line 3	16-19,24
A	WO 98/57936 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 23 December 1998 (1998-12-23) page 2, line 3 - page 3, line 14	1-25

☐ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 August 2004	01/09/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Usuelli, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/005494

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 19 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/005494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0480052 A	15-04-1992	AU 634880 B2	04-03-1993
		AU 7548091 A	21-10-1991
		DE 69128682 D1	19-02-1998
		DE 69128682 T2	04-06-1998
		DK 480052 T3	11-05-1998
		EP 0480052 A1	15-04-1992
		ES 2112272 T3	01-04-1998
		JP 4211661 A	03-08-1992
		WO 9114677 A1	03-10-1991
		US 5215999 A	01-06-1993
WO 02092571 A	21-11-2002	BR 0209431 A	03-08-2004
		CA 2446717 A1	21-11-2002
		CZ 20033034 A3	16-06-2004
		EE 200300544 A	16-02-2004
		EP 1387830 A1	11-02-2004
		WO 02092571 A1	21-11-2002
WO 0220489 A	14-03-2002	AU 8516301 A	22-03-2002
		WO 0220489 A2	14-03-2002
		US 2003225128 A1	04-12-2003
		US 2002177587 A1	28-11-2002
WO 9857936 A	23-12-1998	AU 735573 B2	12-07-2001
		AU 8222898 A	04-01-1999
		CA 2289100 A1	23-12-1998
		CN 1260784 T	19-07-2000
		EP 0993449 A1	19-04-2000
		WO 9857936 A1	23-12-1998
		JP 2002504925 T	12-02-2002
		US 6069151 A	30-05-2000
		ZA 9805253 A	17-06-1999

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
2 de Diciembre de 2004 (02.12.2004)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2004/103998 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 417/12, 215/54, 413/12, 403/12, 407/12, 401/12, 409/12, 403/14, 407/14, A61K 31/4706, 31/4709, A61P 11/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/005494

(22) Fecha de Registro Internacional: 19 de mayo de 2004 (19.05.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0311688.6 21 de mayo de 2003 (21.05.2003) GB
0326187.2 10 de noviembre de 2003 (10.11.2003) GB

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): BALDWIN, Ian, Robert [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). BARKER, Michael, David [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). DEAN, Anthony, William [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). ELDRED, Colin, David [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). EVANS, Brian [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). GOUGH, Sharon, Lisa [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). GUNTRIP, Stephen, Barry [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). HAMBLIN, Julie, Nicole [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). HOLMAN, Stuart [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). JONES, Paul [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). LINDVALL, Mika, Kristian [FI/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). LUNNISS, Christopher, James [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). REDFERN, Tracy, Jane [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). REDGRAVE, Alison, Judith [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). ROBINSON, John, Edward [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). WOODROW, Michael [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agente: COOKE, Tracey; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

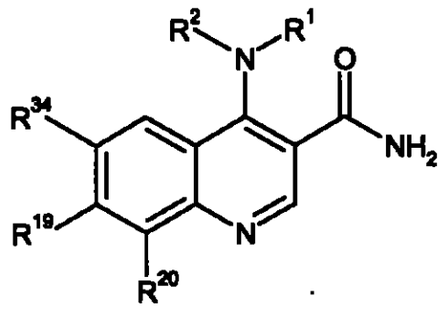
(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección nacional requerida): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,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

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
- *con reporte de búsqueda internacional*

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

(54) Título: DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA



(I)

(57) Resumen: De acuerdo con la invención se proporcionan nuevos compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R1, R2, R19, R20 y R34 son como se han descrito en la memoria descriptiva, procedimientos para su preparación, formulaciones que los contienen y su uso en terapia para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATI N TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 December 2004 (02.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/103998 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 417/12, 215/54, 413/12, 403/12, 407/12, 401/12, 409/12, 403/14, 407/14, A61K 31/4706, 31/4709, A61P 11/00

(21) International Application Number: PCT/EP2004/005494

(22) International Filing Date: 19 May 2004 (19.05.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0311688.6 21 May 2003 (21.05.2003) GB
0326187.2 10 November 2003 (10.11.2003) GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BALDWIN, Ian, Robert [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). BARKER, Michael, David [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). DEAN, Anthony, William [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). ELDRED, Colin, David [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). EVANS, Brian [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). GOUGH, Sharon, Lisa [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). GUNTRIP, Stephen, Barry [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). HAMBLIN, Julie, Nicole [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). HOLMAN, Stuart [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). JONES, Paul [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). LINDVALL, Mika, Kristian [FI/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). LUNNISS, Christopher, James [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). REDFERN, Tracy, Jane [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). REDGRAVE, Alison, Judith [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). ROBINSON, John, Edward [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). WOODROW, Michael [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agent: COOKE, Tracey; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

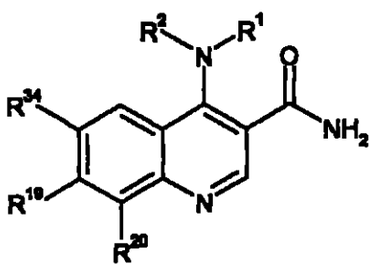
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,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

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

[Continued on next page]

WO 2004/103998 A1

(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVES AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: There are provided according to the invention novel compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1, R2, R19, R20 and R34 are as described in the specification, processes for preparing them, formulations containing them and their use in therapy for the treatment of inflammatory diseases.

Published:
— *with international search report*

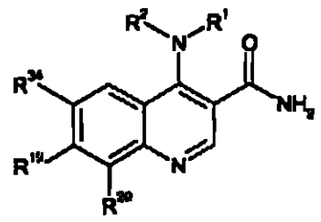
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION

21

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que

R^1 es

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7}(alquilo C_{1-4})- donde el cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y OH;

cicloalquilo C_{4-7} condensado a un anillo arilo;

arilo o aril(alquilo C_{1-6})- donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-$CONR^6$-, alquil C_{1-6}-CO-, halógeno, $-CF_3$, $-(CH_2)_mOH$, $-OCF_3$, alcoxi C_{1-6}-, alcoxi C_{1-6}(alquilo C_{1-4})-, alcoxi C_{1-6}-alcoxi C_{2-6}-, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, -CN, R^4R^5NCO, R^7R^8N-,

$R^9R^{10}NCONR^{11}$-, $HO(CH_2)_{2-6}O$-, $R^{12}R^{13}NSO_2(CH_2)_m$-, (4-morfolinil)-alcoxi C_{2-6}, -$NR^{14}SO_2$-alquilo C_{1-6}, ariloxi, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}), CO_2H, $R^{21}R^{22}N$-(alquilo C_{1-4})-, alcoxi C_{1-6}-$CONR^{23}(CH_2)_m$-, arilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6});

arilo condensado con un anillo cicloalquilo C_{4-7}, donde el anillo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más =O;

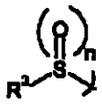
arilo condensado con un anillo heterociclilo, donde el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -COC-alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4};

heteroarilo o heteroaril-(alquilo C_{1-6})-, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: alquilo C_{1-6}, aril-(alquilo C_{1-4}), alcoxi C_{1-6}, halógeno, alcoxi C_{1-6}-CO; o

heterociclilo opcionalmente condensado con un anillo arilo o heteroarilo.

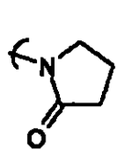
R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

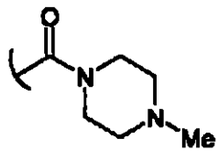
R^{34} es hidrógeno o un grupo de fórmula:



en la que R^3 es

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre –OH, -$NR^{16}COR^{15}$, -$NR^{17}R^{18}$, -CO_2R^{24}, alcoxi C_{1-6}-$CONR^{25}$-, -$CONR^{26}R^{27}$, alcoxi C_{1-6}-, alquil C_{1-6}-SO_2NR^{33}-, o un grupo que tiene una de la siguientes fórmulas;





cicloalquilo C_{3-7};

arilo o aril-(alquilo C_{1-6})-, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}-, halógeno-, alcoxi C_{1-6}-, -CO_2R^{28}, -CH_2CO_2H, -OH, arilo (opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}), heteroarilo, -$CONR^{29}R^{30}$, cicloalcoxi C_{3-7}, cicloaquil C_{3-7}-(alcoxi C_{1-6})-, -CF_3;

heteroarilo o heteroaril-(alquilo C_{1-6})- donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} o –$CONR^{29}R^{30}$; o

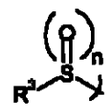
heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}-, alquil C_{1-6}-CO-, cicloalquil C_{3-7}-CO-, heteroaril-CO- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4}-), alcoxi C_{1-6}-CO-, aril-CO-, $R^{31}R^{32}NCO$-, alquil C_{1-6}-SO_2-, aril-SO_2, -heteroaril-SO_2 (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-4}-CONH-).

El heterociclilo se une al resto $S(=O)_n$ a través de un átomo de carbono.

m es 0-6;

n es 0, 1 ó 2;

R^{19} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o un grupo de fórmula:



R^{20} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, halógeno o alcoxi C_{1-6};

R^{4-18}, R^{21-25}, R^{28} y R^{31-33} representan independientemente H, alquilo C_{1-6};

R^{26} y R^{27} representan independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo;

R^{29} y R^{30} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH;

R^{7} y R^{8} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{9} y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{17} y R^{18} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{26} y R^{27} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{29} y R^{30} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

con la condición de que R^{34} y R^{19} no pueden representar ambos $R^{3}S(=O)_{n}$-.

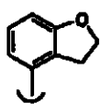
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^{1} se selecciona entre

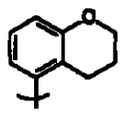
arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

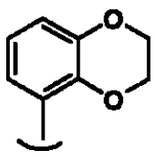
alquilo C_{1-6}, halógeno, alcoxi C_{1-6}-, -CN, -$(CH_2)_m$(OH), alquil C_{1-6}CO-;
arilo condensado con un anillo heterociclilo,
heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: alquilo C_{1-6}, halógeno, o
grupos alcoxi C_{1-6}.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde R^1 se selecciona entre benzotiazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, piridilo y pirazolilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^1 se selecciona entre







5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^1 se selecciona entre
arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

entre: metilo, flúor, cloro, -CN, -OMe, -OH, -COMe

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo, etilo, flúor, cloro o metoxi.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^1 se selecciona entre 3-(metiloxi)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluoro-3-(metiloxi)fenilo, 3-acetilfenilo, 4-hidroxi-3-(metiloxi)fenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 1-metil-1*H*-bencimidazolil-6-ilo, 1-metil-1*H*-indazol-6-ilo, 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 3-piridinilo, 1-etil-1*H*-pirazol-5-ilo, 5-metil-3-piridinilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 5-fluoro-3-piridinilo, 5-cloro-3-piridinilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^2 es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^3 se selecciona entre:

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-NR^{16}COR^{15}$; $-CONR^{28}R^{27}$,

cicloalquilo C_{3-7};

arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}-, alcoxi C_{1-6}-, $CONR^{29}R^{30}$;

heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquil C_{1-6}-CO-, cicloalquil C_{3-7}-CO-, heteroaril-CO-.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^3 se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, *terc*-butilo, isopropilo, $MeCONH(CH_2)_{2}$-, $Me_2NCO(CH_2)_{2}$-;
ciclopentilo;
arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metoxi, metilo, -$CONMe_2$;
heterociclilo que está opcionalmente sustituido con o uno más sustituyentes seleccionados entre MeCO-, ciclopropil-CO, 2-furil-CO-.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^3 es 4-(metiloxi)fenilo, fenilo, 3-[(dimetilamino)carbonil]fenilo, 4-metilfenilo, 3,4-*bis*(metiloxi)fenilo, 3,4,5-*tris*(metiloxi)fenilo, 3-(etiloxi)fenilo.

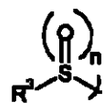
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^3 es un grupo piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre MeCO-, ciclopropil-CO, 2-furil-CO-.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^3 es 1-acetil-4-piperidinilo, 1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinilo o 1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinilo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^{20} es hidrógeno, metilo, etilo, flúor o cloro.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde n es 2.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^{34} representa un grupo de fórmula:



16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

4-[(3-metilfenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-clorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

6-(ciclopentilsulfonil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-3-quinolincarboxamida,

4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil }-3-quinolincarboxamida,

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-[[2-(acetilamino)etil]sulfonil}-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-{[2-(acetilamino)etil]tio}-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-{[4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-acetilfenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

7-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida,

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-acetilfenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilamino)-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

4-[(3-clorofenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-

30

quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-metil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-{[5-(metiloxi)-3-piridinil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(3-metilfenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolinil)sulfonil]benzoato de metilo

6-{[3,4-*bis*(metiloxi)fenil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

clorhidrato de 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[3,4,5-*tris*(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

6-{[3,4-*bis*(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

6-{[3-(etiloxi)fenil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

6-{[2-(acetilamino)etil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida,

6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-3-quinolincarboxamida,

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-({3-

32

[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida,

6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-quinolincarboxamida

6-{[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-quinolincarboxamida

6-{[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-3-quinolincarboxamida

6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-({2-[(metilsulfonil)amino]etil}sulfonil)-3-quinolincarboxamida

6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-3-quinolincarboxamida

6-{[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]sulfonil}-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-3-quinolincarboxamida

4-[(2,3-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

clorhidrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

4-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfinil)-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

8-etil-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(3-cianofenil)amino]-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-etil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-etil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-fluoro-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(propilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

6-(etilsulfonil)-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(propilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
4-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida
8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-3-quinolincarboxamida
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es
8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[4-(metiloxil)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida,
clorhidrato de 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,
6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,
4-[(3-cianofenil)amino]-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-quinolincarboxamida
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-({2-[(metilsulfonil)amino]etil}sulfonil)-3-quinolincarboxamida
clorhidrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un procedimiento para la profilaxis o tratamiento de una afección médica en un mamífero, tal como un ser humano, para el que se recomienda un inhibidor selectivo de PDE4, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto de formula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

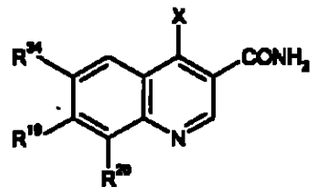
22. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos distintos.

23. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes terapéuticos distintos.

24. El uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una afección clínica para la que se recomienda un inhibidor selectivo de PDE4.

25. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, el cual comprende:

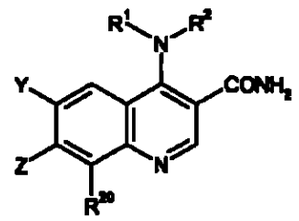
(i) tratar un compuesto de fórmula II:



(II)

en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido en la reivindicación 1, y X representa un átomo de halógeno, con una amina de fórmula R^1R^2NH, donde R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1;

(ii) cuando n = 0, tratar un compuesto de fórmula (III):



(III)

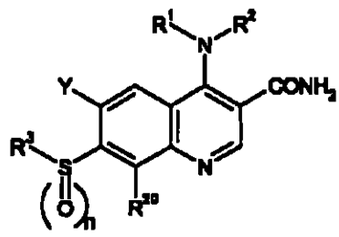
en la que R^1, R^2 y R^{20} son como se han definido en la reivindicación 1, y Z representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o halógeno, por ejemplo cloro e Y representa

hidrógeno, cloro, bromo o yodo, con un tiol de fórmula R^3SH, o con la sal sódica del mismo, R^3SNa, donde R^3 es como se ha definido en la reivindicación 1, con la condición de que al menos uno de Y y Z represente halógeno;

(iii) desprotección de derivados protegidos de compuestos de fórmula (I);

(iv) donde R^{34} representa hidrógeno, R^{19} representa $R^3S(=O)_n$-, y R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido en la reivindicación 1,

hidrogenación de un compuesto de fórmula (XXIX)



(XXIX)

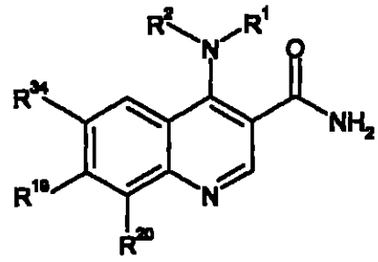
en la que Y representa cloro, bromo o yodo, n = 1 ó 2 y R^1, R^2, R^3 y R^{20} son como se han definido en la reivindicación 1;

y después de lo cual, y si se desea, convertir un primer compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);

y/o, después de lo cual y si se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

CLAIMS

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

R^1 is

C_{1-8} alkyl;

C_{3-7}cycloalkyl or C_{3-7}cycloalkyl(C_{1-4}alkyl)- wherein the C_{3-7}cycloalkyl is optionally substituted by one or more substituents selected from =O and OH;

C_{4-7}cycloalkyl fused to an aryl ring;

Aryl or aryl(C_{1-6}alkyl)- wherein the aryl is optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylCONR^6-, C_{1-6}alkylCO-, halogen, $-CF_3$, -$(CH_2)_mOH$, $-OCF_3$, C_{1-6}alkoxy-, C_{1-6}alkoxy(C_{1-4}alkyl)-, C_{1-6}alkoxyC_{2-6}alkoxy-, C_{1-6}alkoxycarbonyl, -CN, R^4R^5NCO, R^7R^8N-, $R^9R^{10}NCONR^{11}$-, $HO(CH_2)_{2-6}O$-, $R^{12}R^{13}NSO_2(CH_2)_m$-, (4-morpholinyl)$C_{2-6}$alkoxy, $-NR^{14}SO_2C_{1-6}$alkyl, aryloxy, heteroaryl (optionally substituted by C_{1-6}alkyl), CO_2H, $R^{21}R^{22}N(C_{1-4}$alkyl)-, C_{1-6}alkoxyCONR$^{23}(CH_2)_m$-, aryl(optionally substituted by C_{1-6}alkyl);

42

Aryl fused to a C_{4-7}cycloalkyl ring, wherein the cycloalkyl ring is optionally substituted by one or more =O;

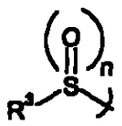
Aryl fused to a heterocyclyl ring, wherein the heterocyclyl ring is optionally substituted by one or more substituents selected from =O, $-COC_{1-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl;

Heteroaryl or heteroaryl(C_{1-6}alkyl)- wherein the heteroaryl is optionally substituted by one or more substituents selected from: C_{1-6}alkyl, aryl(C_{1-4}alkyl), C_{1-6}alkoxy, halogen, C_{1-6}alkoxyCO; or

Heterocyclyl optionally fused to an aryl or heteroaryl ring.

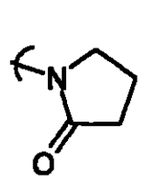
R^2 is hydrogen or C_{1-6}alkyl;

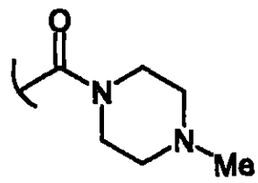
R^{34} is hydrogen or a group of formula:



wherein R^3 is

C_{1-6}alkyl optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, $-NR^{16}COR^{15}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-CO_2R^{24}$, C_{1-6}alkoxyCONR^{25}-, $-CONR^{26}R^{27}$, C_{1-6}alkoxy-, C_{1-6}alkylSO_2NR^{33}-, or a group having one of the following formulae;





C_{3-7}cycloalkyl;

Aryl or aryl(C_{1-6}alkyl)- wherein the aryl is optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-6}alkyl-, halogen-, C_{1-6}alkoxy-, $-CO_2R^{26}$, $-CH_2CO_2H$, -OH, aryl(optionally substituted by a C_{1-6} alkoxy group) , heteroaryl, $-CONR^{29}R^{30}$, C_{3-7}cycloalkoxy, C_{3-7}cycloalkyl(C_{1-6}alkoxy)-, $-CF_3$;

Heteroaryl or heteroaryl(C_{1-6}alkyl)- wherein the heteroaryl is optionally substituted by one or more C_{1-6}alkyl or $-CONR^{29}R^{30}$ groups; or

Heterocyclyl which is optionally substituted by one of more substituents selected from C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkylCO-, C_{3-7}cycloalkylCO-, heteroarylCO- (optionally substituted by one or more C_{1-4}alkyl- groups), C_{1-6}alkoxyCO-, arylCO-, $R^{31}R^{32}NCO$-, C_{1-6}alkylSO$_2$-, arylSO$_2$, -heteroarylSO$_2$ (optionally substituted by one or more C_{1-4}alkyl or C_{1-4}alkylCONH- groups)
The heterocyclyl is linked to the $S(=O)_n$ molety through a carbon atom.

m is 0-6

n is 0, 1 or 2;

R^{19} is hydrogen, C_{1-6}alkyl or a group of formula:



R^{20} is hydrogen, C_{1-6}alkyl, halogen or C_{1-6}alkoxy.

R^{4-15}, R^{21-25}, R^{28} and R^{31-33} all independently represent H, C_{1-6} alkyl;

R^{26} and R^{27} independently represent H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7}cycloalkyl or heterocyclyl

R^{29} and R^{30} independently represent H, C_{1-6}alkyl optionally substituted by OH;

R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring;

R^9 and R^{10} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring;

R^{17} and R^{18} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring such as morpholine;

R^{21} and R^{22} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring;

R^{26} and R^{27} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring;

R^{29} and R^{30} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring such as morpholine;

R^{31} and R^{32} together with the nitrogen atom to which they are attached may form a heterocyclyl ring;

with the proviso that R^{34} and R^{19} cannot both represent $R^3S(=O)_n$-.

2. A compound according to claim 1 wherein R^1 is selected from

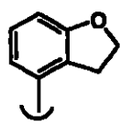
Aryl optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-6}alkyl, halogen, C_{1-6}alkoxy-, -CN, -$(CH_2)_m$(OH), C_{1-6}alkylCO-;

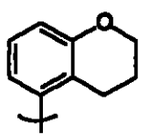
Aryl fused to a heterocyclyl ring,

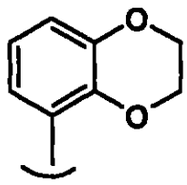
Heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from: C_{1-6}alkyl, halogen, or
C_{1-6}alkoxy groups.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R^1 is selected from benzothiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, pyridyl and pyrazolyl.

4. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^1 is selected from







5. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^1 is selected from

Aryl optionally substituted by one or more substituents selected from: methyl, fluorine, chlorine, -CN, -OMe, -OH, COMe

Heteroaryl optionally substituted by one or more methyl, ethyl, flourine, chlorine or methoxy groups.

6. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^1 is selected from 3-(methyloxy)phenyl, 3-methylphenyl, 3-cyanophenyl, 3-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl, 3-acetylphenyl, 4-hydroxy-3-(methyloxy)phenyl, 2-fluoro-3-chlorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 1-

methyl-1H-benzimidazolyl-6-yl, 1-methyl-1H-indazol-6-yl, 5-(methyloxy)-3-pyridinyl, 3-pyridinyl, 1-ethyl-1*H*-pyrazol-5-yl, 5-methyl-3-pyridinyl, 1,3-benzothiazol-6-yl, 5-fluoro-3-pyridinyl, 5-chloro-3-pyridinyl.

7. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^2 is hydrogen.

8. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is selected from:

C_{1-6} alkyl which is optionally substituted by one or more substituents selected from $-NR^{16}COR^{15}$; $-CONR^{26}R^{27}$,

C_{3-7}cycloalkyl;

Aryl optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-6}alkyl-, C_{1-6}alkoxy-, $CONR^{29}R^{30}$;

Heterocyclyl which is optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-6}alkylCO-, C_{3-7}cycloalkylCO-, heteroarylCO-;

9. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is selected from methyl, ethyl, n-propyl, *tert*-butyl, isopropyl, $MeCONH(CH_2)_2$-, $Me_2NCO(CH_2)_2$- ;

Cyclopentyl;

Aryl optionally substituted by one or more methoxy, methyl, $-CONMe_2$ groups;

Heterocyclyl which is optionally substituted by one of more substituents selected from MeCO-, cyclopropylCO, 2-furylCO-.

10. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is 4-(methyloxy)phenyl, phenyl, 3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl, 4-methylphenyl, 3,4-bis(methyloxy)phenyl, 3,4,5-tris(methyloxy)phenyl, 3-(ethyloxy)phenyl.

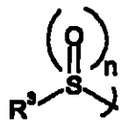
11. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is a piperidinyl group substituted by one or more substituents selected from MeCO-, cyclopropylCO, 2-furylCO-.

12. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^3 is 1-acetyl-4-piperidinyl, 1-(2-furanylcarbonyl)-4-piperidinyl, or 1-(cyclopropylcarbonyl)-4-piperidinyl.

13. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^{20} is hydrogen, methyl, ethyl, fluorine or chlorine.

14. A compound according to any one of the preceding claims wherein n is 2.

15. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^{34} represents a group of formula:



16. A compound according to claim 1 which is
4-[(3-methylphenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-[(3-cyanophenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino}-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino}-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-(1,3-benzothiazol-6-ylamino)-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-[(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-[(3-cyanophenyl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino}-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,

6-(cyclopentylsulfonyl)-4-[(3-fluorophenyl)amino]-3-quinolinecarboxamide,
4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide,
6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-3-quinolinecarboxamide,
6-[[2-(acetylamino)ethyl]sulfonyl]-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-3-quinolinecarboxamide.
6-[(1,1-dimethylethyl)thio]-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-3-quinolinecarboxamide,
6-[[2-(acetylamino)ethyl]thio]-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-3-quinolinecarboxamide,
4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-[[4-hydroxy-3-(methyloxy)phenyl]amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-[(3-acetylphenyl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
8-methyl-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino]-8-methyl-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
7-methyl-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,
8-methyl-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide,
4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide,
4-[(3-acetylphenyl)amino]-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
8-methyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-ylamino)-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
4-[(3-chlorophenyl)amino]-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
4-[(3-cyanophenyl)amino]-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide
4-(1,3-benzothiazol-6-ylamino)-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

4-[(3-fluorophenyl)amino]-8-methyl-6-[[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

8-methyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

8-methyl-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-6-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-methyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(phenylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-methyl-6-(methylsulfonyl)-4-(3-pyridinylamino)-3-quinolinecarboxamide

8-methyl-4-[(1-methyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(3-fluorophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(3-cyanophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(1-ethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-methyl-4-[[5-(methyloxy)-3-pyridinyl]amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-methyl-4-[(5-methyl-3-pyridinyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-4-[(3-methylphenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-4-[(3-cyanophenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-4-[(1-methyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

48

methyl 3-[(3-(aminocarbonyl)-8-methyl-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-6-quinolinyl)sulfonyl]benzoate

6-{[3,4-bis(methyloxy)phenyl]sulfonyl}-8-methyl-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide

8-methyl-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-6-{[3,4,5-tris(methyloxy)phenyl]sulfonyl}-3-quinolinecarboxamide hydrochloride

6-{[3,4-bis(methyloxy)phenyl]sulfonyl}-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide

6-{[3-(ethyloxy)phenyl]sulfonyl}-8-methyl-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide

6-{[2-(acetylamino)ethyl]sulfonyl}-8-methyl-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide,

6-({3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}sulfonyl)-8-methyl-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide,

6-({3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}sulfonyl)-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide,

4-[(3-cyanophenyl)amino]-6-({3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}sulfonyl)-8-methyl-3-quinolinecarboxamide,

6-({3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}sulfonyl)-8-methyl-4-[(1-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)amino]-3-quinolinecarboxamide

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-({3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}sulfonyl)-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

6-[(1-acetyl-4-piperidinyl)sulfonyl]-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide

6-{[1-(2-furanylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl}-8-methyl-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide

4-[(3-cyanophenyl)amino]-6-{[1-(2-furanylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl}-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

6-{[1-(cyclopropylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl}-8-methyl-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-{[1-(2-furanylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl}-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

6-[[1-(cyclopropylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl]-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

6-[(1-acetyl-4-piperidinyl)sulfonyl]-4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino}-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-({2- [(methylsulfonyl) amino]ethyl}sulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

6-[[1-(2-furanylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl]-8-methyl-4-[(1-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)amino]-3-quinolinecarboxamide

6-[[3-(dimethylamino)-3-oxopropyl]sulfonyl]-4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino}-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

4-[(2,3-difluorophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

6-({5-[(dimethylamino)carbonyl]-3-pyridinyl}sulfonyl)-8-methyl-4-[[3- (methyloxy) phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide hydrochloride

8-methyl-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-4-(3-pyridinylamino)-3-quinolinecarboxamide

6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-8-methyl-4-(3-pyridinylamino)-3-quinolinecarboxamide

4-[(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-8-methyl-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

4-(3,4-dihydro-2H-chromen-5-ylamino)-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4 -(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-(methylsulfinyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

8-ethyl-4-[[4-fluoro-3-(methyloxy)phenyl]amino}-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-ethyl-4-[(3-fluorophenyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(3-cyanophenyl)amino]-8-ethyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

50

8-ethyl-4-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-ethyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-ethyl-6-(methylsulfonyl)-4-(3-pyridinylamino)-3-quinolinecarboxamide

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-fluoro-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-(ethylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-(propylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

6-(ethylsulfonyl)-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-3-quinolinecarboxamide

4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-(ethylsulfonyl)-8-methyl-3- quinolinecarboxamide

4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-6-(propylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(5-chloro-3-pyridinyl)amino]-6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound according to Claim 1 which is
4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

53

8-methyl-4-[(1-methyl-1*H*-indazol-6-yl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,

4-[(3-cyanophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide,

8-methyl-4-[(5-methyl-3-pyridinyl)amino]-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(3,5-difluorophenyl)amino]-8-methyl-6-(methylsulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

4-[(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-8-methyl-6-[(1-methylethyl)sulfonyl]-3-quinolinecarboxamide

6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

8-chloro-6-[(1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-4-[(5-fluoro-3-pyridinyl)amino]-3-quinolinecarboxamide

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A compound according to Claim 1 which is

8-methyl-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-6-{[4-(methyloxy)phenyl]sulfonyl}-3-quinolinecarboxamide,

6-({3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}sulfonyl)-8-methyl-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide hydrochloride

6-({3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}sulfonyl)-4-{[3-(methyloxy)phenyl]amino}-3-quinolinecarboxamide,

4-[(3-cyanophenyl)amino]-6-({3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}sulfonyl)-8-methyl-3-quinolinecarboxamide,

52

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-6-[[1-(2-furanylcarbonyl)-4-piperidinyl]sulfonyl]-8-methyl-3-quinolinecarboxamide

4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-4-ylamino)-8-methyl-6-({2-[(methylsulfonyl)amino]ethyl}sulfonyl)-3-quinolinecarboxamide

6-({5-[(dimethylamino)carbonyl]-3-pyridinyl}sulfonyl)-8-methyl-4-[[3-(methyloxy)phenyl]amino]-3-quinolinecarboxamide hydrochloride

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A method for the prophylaxis or treatment of a clinical condition in a mammal, such as a human, for which a selective PDE4 inhibitor is indicated, which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 18 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 18 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in medical therapy.

21. A compound according to claim 20 for use in the treatment of inflammatory and/or allergic diseases.

22. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) according to any of claims 1 to 18 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and optionally one or more other therapeutic ingredients.

23. A combination comprising a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 18 or a pharmaceutically acceptable salt and one or more other therapeutic ingredients.

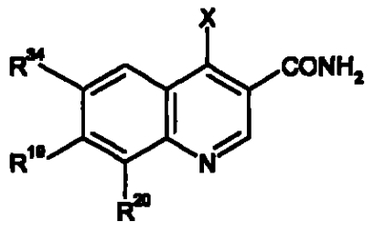
ST

53

24. The use of a compound of Formula (I) according to any one of Claims 1 to 18 or a pharmacuetically acceptable salt or physiologically functional derivative thereof in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a clinical condition for which a selective PDE4 inhibitor is indicated.

25. A process for preparing a compound of formula (I) as claimed in claim 1 which process comprises:

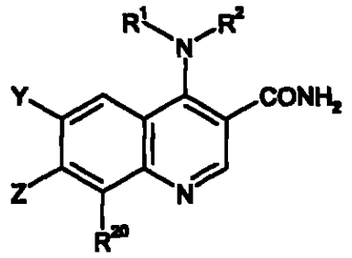
(i) treating a compound of formula II:



(II)

wherein R^{34}, R^{19}, and R^{20} are as defined in claim 1, and X represents a halogen atom, with an amine of formula R^1R^2NH, wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1;

(ii) when n = 0, treating a compound of formula (III):



(III)

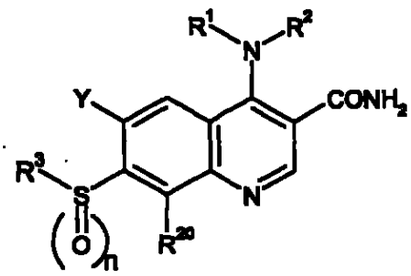
wherein R^1, R^2 and R^{20} are as defined in claim 1, and Z represents hydrogen, C_{1-6}alkyl or halogen for example chlorine and Y represents hydrogen, chlorine, bromine or iodine, with a thiol of formula R^3SH, or the sodium salt thereof, R^3SNa, wherein R^3 is as defined in claim 1, with the proviso that at least one of Y and Z represent halogen;

(iii) deprotection of protected derivatives of compounds of formula (I);

56

54

(iv) when R^{34} represents hydrogen, R^{19} represents $R^3S(=O)_n$-, and R^1, R^2, R^{20} and n are as defined in claim 1,
hydrogenation of a compound of formula (XXIX)



(XXIX)

wherein Y represents chlorine, bromine or iodine, n = 1 or 2, and R^1, R^2, R^3 and R^{20} are as defined in claim 1.

and thereafter and if so desired, converting a first compound of formula (I) into a further compound of formula (I);
and / or thereafter and if so desired converting a compound of formula (I) into a salt thereof.

57

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

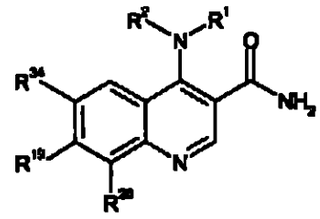
En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con la invención se proporcionan nuevos compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R1, R2, R19, R20 y R34 son como se han descrito en la memoria descriptiva, procedimientos para su preparación, formulaciones que los contienen y su uso en terapia para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.



(I)

57

DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA

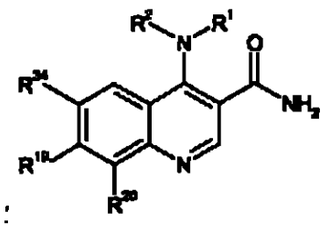
La presente invención se refiere a compuestos de quinolina, a procedimientos para su preparación, a intermedios útiles en estos procedimientos y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos. La invención también se refiere al uso de los compuestos de quinolina en terapia, por ejemplo como inhibidores de las fosfodiesterasas y/o para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, artritis reumatoide o rinitis alérgica.

El documento WO 02/20489 A2 (Bristol-Myers-Squibb Company) describe derivados de 4-aminoquinolina donde el grupo 4-amino NR^4R^5 puede representar un grupo amino acíclico donde cada uno de R^4 y R^5 puede representar independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, etc.; NR^4R^5 puede representar, como alternativa, un grupo heterocíclico alifático. Los compuestos se describen como inhibidores de la GMPc fosfodiesterasa, especialmente de tipo 5 (PDE5).

El documento EP 0 480 052 (Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.) describe 4-aminoquinolin-3-carboxamidas donde el grupo 4-amino NHR^4 puede representar un grupo amino donde R^4 representa fenilo, tetrahidronaftilo o naftilo, opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, alcoxi, etc.; y el grupo 3-carboxamida $CONR^2R^3$ representa un grupo carboxamida primario, secundario o terciario. Los compuestos se describen como inhibidores de la secreción de ácido gástrico y como agentes citoprotectores; también se describe la inhibición de la ATPasa activada por H^+ y K^+ en las células de la pared gástrica.

Es deseable descubrir nuevos compuestos que se unan a y, preferencialmente, que inhiban la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE4).

De acuerdo con la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que

R^1 es

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7}(alquilo C_{1-4})- donde el cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y OH;

cicloalquilo C_{4-7} condensado a un anillo arilo;

arilo o aril(alquilo C_{1-6})- donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-$CONR^6$-, alquil C_{1-6}-CO-, halógeno, $-CF_3$, $-(CH_2)_mOH$, $-OCF_3$, alcoxi C_{1-6},-, alcoxi C_{1-6}(alquilo C_{1-4})-, alcoxi C_{1-6}-alcoxi C_{2-6}-, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, -CN, R^4R^5NCO, R^7R^8N-, $R^9R^{10}NCONR^{11}$-, $HO(CH_2)_{2-6}O$-, $R^{12}R^{13}NSO_2(CH_2)_m$-, (4-morfolinil)-alcoxi C_{2-6}, -$NR^{14}SO_2$-alquilo C_{1-6}, ariloxi, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}), CO_2H, $R^{21}R^{22}N$-(alquilo C_{1-4})-, alcoxi C_{1-6}-$CONR^{23}(CH_2)_m$-, arilo

(opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6});

arilo condensado con un anillo cicloalquilo C_{4-7}, donde el anillo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más =O;

arilo condensado con un anillo heterociclilo, donde el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -COC-alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4};

heteroarilo o heteroaril-(alquilo C_{1-6})-, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: alquilo C_{1-6}, aril-(alquilo C_{1-4}), alcoxi C_{1-6}, halógeno, alcoxi C_{1-6}-CO; o

heterociclilo opcionalmente condensado con un anillo arilo o heteroarilo;

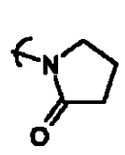
R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

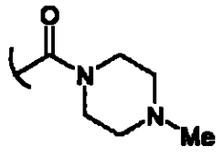
R^{34} es hidrógeno o un grupo de fórmula:



en la que R^3 es

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre –OH, $-NR^{16}COR^{15}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-CO_2R^{24}$, alcoxi C_{1-6}-$CONR^{25}$-, $-CONR^{26}R^{27}$, alcoxi C_{1-6}, alquil C_{1-6}-SO_2NR^{33}-, o un grupo que tiene una de la siguientes fórmulas;





cicloalquilo C_{3-7};

arilo o aril-(alquilo C_{1-6})-, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}-, halógeno-, alcoxi C_{1-6}-, -CO_2R^{26}, -CH_2CO_2H, -OH, arilo (opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}), heteroarilo, -$CONR^{29}R^{30}$, cicloalcoxi C_{3-7}, cicloaquil C_{3-7}-(alcoxi C_{1-6})-, -CF_3;

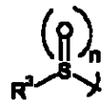
heteroarilo o heteroaril-(alquilo C_{1-6})- donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} o –$CONR^{29}R^{30}$; o

heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}-, alquil C_{1-6}-CO-, cicloalquil C_{3-7}-CO-, heteroaril-CO- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4}), alcoxi C_{1-6}-CO-, aril-CO-, $R^{31}R^{32}NCO$-, alquil C_{1-6}-SO_2-, aril-SO_2, heteroaril-SO_2 (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-4}-CONH-). El heterociclilo se une al resto $S(=O)_n$ a través de un átomo de carbono.

m es 0-6;

n es 0, 1 ó 2;

R^{19} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o un grupo de fórmula:



R^{20} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, halógeno o alcoxi C_{1-6};

R^{4-18}, R^{21-25}, R^{28} y R^{31-33} representan independientemente H, alquilo C_{1-6};

R^{26} y R^{27} representa independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo;

R^{29} y R^{30} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente

sustituido con OH;

R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{17} y R^{18} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{26} y R^{27} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{29} y R^{30} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

con la condición de que R^{34} y R^{19} no pueden representar ambos $R^3S(=O)_m$-.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. Se prefiere un grupo alquilo C_{1-4}, por ejemplo metilo, etilo o isopropilo. Los grupos alquilo dichos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor, por ejemplo,

trifluorometilo.

Como se usa en este documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metoxi, etoxi, prop-1-oxi, prop-2-oxi, but-1-oxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi C_{1-4}, por ejemplo metoxi o etoxi. Los grupos alcoxi dichos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, trifluorometoxi.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C_{3-7} significa un anillo no aromático que contiene al menos tres, y como mucho siete, átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de "cicloalquilo" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefiere un grupo un cicloalquilo C_{3-6}, por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo.

Cuando se usa en este documento, el término "arilo" se refiere a, a menos que se indique otra cosa, un sistema de anillo aromático carbocíclico mono- o bicíclico que contiene hasta 10 átomos de carbono en el sistema del anillo, por ejemplo fenilo o naftilo, opcionalmente condensado con un anillo cicloalquilo C_{4-7} o heterociclilo.

Como se usan en este documento, los términos "anillo heteroarilo" y "heteroarilo" se refieren a, a menos que se indique otra cosa, un anillo aromático heterocíclico de cinco a siete miembros monocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. En un aspecto particular, tal anillo contiene 1-3 heteroátomos. Preferiblemente, el

anillo heteroarilo tiene cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. Las expresiones "anillo heteroarilo" y "heteroarilo" también se refieren a sistemas de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos condensados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, preferiblemente 1-4 heteroátomos, más preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos. Preferiblemente, cada uno de los anillos condensados tiene independientemente cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de anillos aromáticos condensados incluyen, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoxadiazolilo y benzotiadiazolilo. El heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de cualquier átomo con una valencia libre.

Como se usa en este documento, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo saturado, no aromático o insaturado de tres a siete miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. En un aspecto particular, tal anillo contiene 1 ó 2 heteroátomos. Preferiblemente, el anillo heterociclilo tiene cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y 1,4-dioxanilo.

Como se usan en este documento, los términos "halógeno" o "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. Son halógenos preferidos flúor, cloro y bromo. Son halógenos particularmente preferidos flúor y cloro.

Como se usa en este documento, el término "opcionalmente" significa que el evento o eventos descritos posteriormente pueden suceder o no, e incluye tanto evento o eventos que suceden como eventos que no suceden.

Como se usa en este documento, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, a múltiples grados de sustitución que se permiten a menos que se establezca otra cosa. Cuando se refiere a uno o más sustituyentes, se referirá, por ejemplo, a 1 a 4 sustituyentes, y preferiblemente a 1 ó 2 sustituyentes.

En una realización, R^1 se selecciona entre:

cicloalquilo C_{3-7}, en particular ciclohexilo;

arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: alquilo C_{1-6}, halógeno, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-(alquilo C_{1-4})-, -CN, -$(CH_2)_m$OH, -CF_3, alcoxi C_{1-6}-alcoxi C_{2-6}-, R^4R^5NCO, alquil C_{1-6}-$CONR^6$-, R^7R^8N-, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, HO$(CH_2)_{2-6}$O-, alquil C_{1-6}-CO-, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}), particularmente oxazolilo, pirazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo;

aril-(alquilo C_{1-2}) donde el arilo está opcionalmente sustituido con –OH;

arilo condensado con un anillo cicloalquilo C_{5-6} donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (=O);

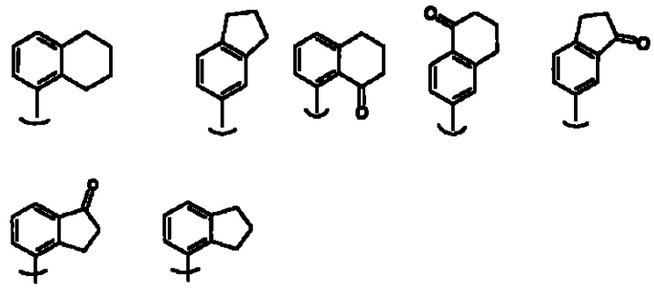
arilo condensado con un anillo heterociclilo, donde el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, alquilo C_{1-4};

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, halógeno (en particular cloro o flúor) o grupos alcoxi C_{1-6} en particular donde heteroarilo representa benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, piridilo y pirazolilo;

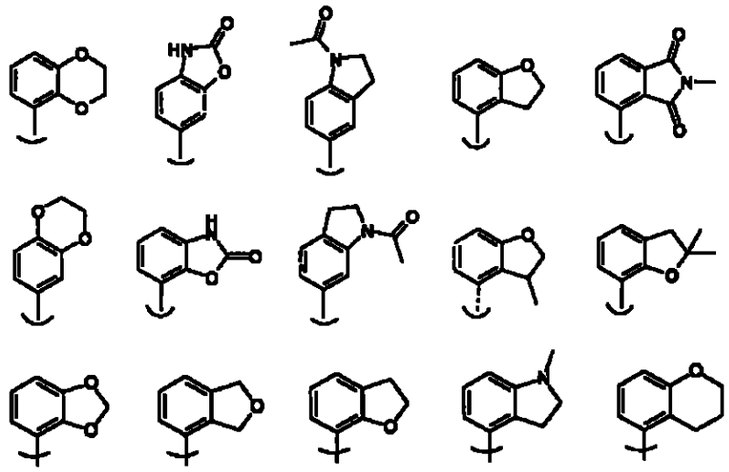
heteroaril-(alquilo C_{1-2}) donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6}, en particular donde heteroarilo representa piridilo, pirazolilo; o

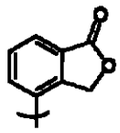
heterociclilo, en particular tetrahidropiranilo.

Los ejemplos de arilo adecuado condensado con un anillo cicloalquilo C_{5-8} incluyen:

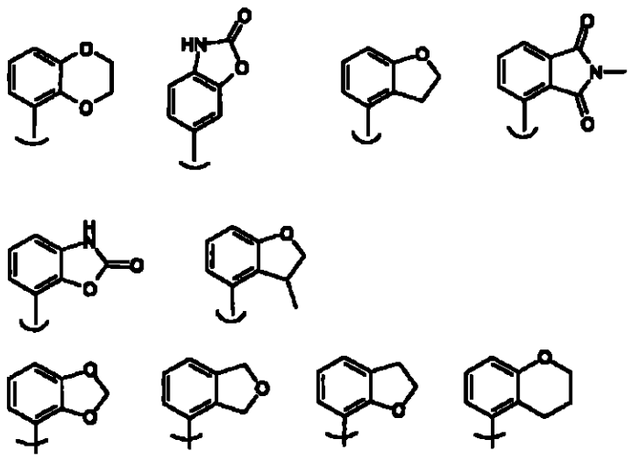


Los ejemplos de arilo adecuado condensado con anillos heterociclilo incluyen:





Los siguientes arilo condensados con anillos heterociclilo son realizaciones adicionales:

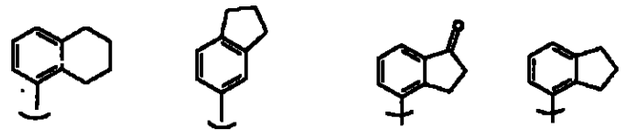


En una realización más, R^1 se selecciona entre:

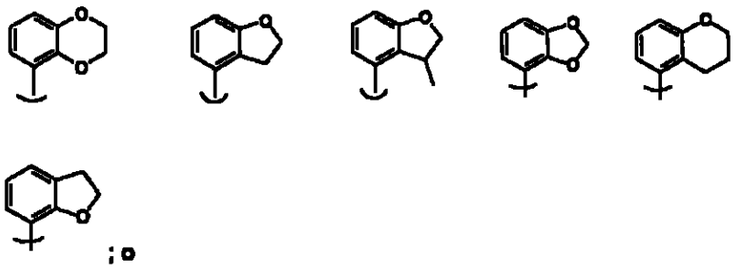
67

arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: metilo, etilo, flúor, cloro, -CN, -CH_2OH, -OMe, -OH, -NMe_2, -$O(CH_2)_2OH$, -CF_3, -COMe, 1,2,4-oxadiazolilo sustituido con metilo; los grupos arilo particulares sustituidos incluyen: 3-(metiloxi)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluoro-3-(metiloxi)fenilo, 3-acetilfenilo, 4-hidroxi-3-(metiloxi)fenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo;

arilo condensado con un anillo ciclohexano o ciclopentano, donde el anillo ciclopentano está opcionalmente sustituido con (=O); en particular los siguientes sistemas condensados:



arilo condensado con un anillo heterociclilo, opcionalmente sustituido con metilo; en particular, los siguientes sistemas de arilo condensados con anillo heterociclilo:



; o

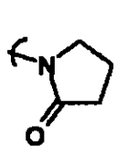
heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo, etilo, flúor, cloro o metoxi; en particular un grupo piridilo, bencimidazolilo, pirazolilo o indazolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo, etilo, flúor, cloro o metoxi; preferiblemente, 1-metil-1*H*-bencimidazolil-6-ilo, 1-metil-1*H*-

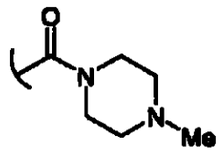
indazol-6-ilo, 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 3-piridinilo, 1-etil-1*H*-pirazol-5-ilo, 5-metil-3-piridinilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 5-fluoro-3-piridinilo o 5-cloro-3-piridinilo.

En una realización, R^2 es hidrógeno.

En una realización, R^3 se selecciona entre:

alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-NR^{16}COR^{15}$; OH-, alcoxi $C_{1-6}CONR^{25}$, $-CONR^{26}R^{27}$, $-NH_2$, $-NR^{17}R^{18}$, $-CO_2R^{24}$, alcoxi C_{1-6}-; o un grupo que tiene una de las siguientes fórmulas:





cicloalquilo C_{3-7};

arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}-, halógeno-, alcoxi C_{1-6}-, $-CO_2R^{28}$, -OH, $-CONR^{29}R^{30}$, cicloalcoxi C_{3-7}, cicloalquil C_{3-7}-(alcoxi C_{1-6});

aril-(alquilo C_1) donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C_{1-6};

heteroarilo o heteroaril-(alquilo C_{1-6}) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} o $-CONR^{29}R^{30}$; o

heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}-, alquil C_{1-6}-CO-, cicloalquil C_{3-7}-CO-, heteroaril-CO- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6}-), alcoxi C_{1-6}-CO-, aril-CO-, alquil C_{1-6}-SO_2-.

En una realización alternativa, R^3 se selecciona entre:

metilo, etilo, *n*-propilo, *terc*-butilo, isopropilo, $MeCONH(CH_2)_2$-, $Me_2NCO(CH_2)_2$-; ciclopentilo;

arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metoxi, metilo, $-CONH_2$ o $-CONMe_2$; en particular: 4-(metiloxi)fenilo, fenilo, 3-[(dimetilamino)carbonil]fenilo, 4-metilfenilo, 3-[(metiloxi)carbonil]fenilo, 3,4-*bis*(metiloxi)fenilo, 3,4,5-*tris*(metiloxi)fenilo, 3-(etiloxi)fenilo;

heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre MeCO-, ciclopropil-CO, 2-furil-CO- o $MeSO_2$-; en particular donde el grupo heterociclilo es tetrahidropiran-4-ilo; un tetrahidrofuran-3-ilo; o piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre MeCO-, ciclopropil-CO, 2-furil-CO- o $MeSO_2$-, especialmente 1-acetil-4-piperidinilo, 1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinilo, 1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinilo;

heteroarilo donde el heteroarilo representa 3-piridilo que está opcionalmente sustituido con $CONMe_2$, especialmente 5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinilo.

En una realización, R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan 4-morfolinilo.

En una realización, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{11-16} y R^{21-25} y R^{28-33} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.

En una realización, R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, ciclopropilo o 4-tetrahidropiranilo; o R^{26} y R^{27} junto con el nitrógeno al que están unidos se unen formando un anillo heterociclilo, en particular pirrolidinilo o morfolinilo.

En una realización, R^{19} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $MeSO_2$-. En otra realización, R^{19} es hidrógeno o metilo, especialmente hidrógeno.

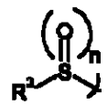
En una realización, R^{20} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6}. Como

alternativa, R^{20} es hidrógeno, cloro, flúor, metilo o etilo. En otra realización, R^{20} es metilo, etilo o cloro.

En una realización, m es 0 ó 1.

En una realización, n es 1 ó 2, especialmente 2.

En una realización, R^{34} representa un grupo de fórmula:



Se entenderá que la presente invención abarca todas las combinaciones de los grupos sustituyentes indicados anteriormente en este documento.

Se entenderá que la presente invención abarca todas las combinaciones de los grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en este documento.

Los compuestos particulares de acuerdo con la invención incluyen los mencionados en los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos específicos que pueden mencionarse incluyen:

Ejemplo 7: 4-[(3-metilfenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 8: 4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 20: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 27: 4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 32: 4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 35: 4-[(3-clorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 43: 4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-

quinolincarboxamida,

Ejemplo 45: 4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 52: 4-[(3-cianofenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 66: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 74: 4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 89: 6-(ciclopentilsulfonil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 128: 4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 129: 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 130: 6-{[2-(acetilamino)etil]sulfonil}-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 133: 6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 135: 6-{[2-(acetilamino)etil]tio}-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 163: 4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 167: 4-{[4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 174: 4-[(3-acetilfenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 184: 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 185: 4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 186: 7-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 265: 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 266: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 267: 4-[(3-acetilfenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 268:8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 269: 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilamino)-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 270: 4-[(3-clorofenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 271: 4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 272: 4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 273: 4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 285: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[(4-

metilfenil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 287: 8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 292: 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 294: 4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 303: 8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 307: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 308: 8-metil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 309: 8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 311: 4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 312: 4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 315: 4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 316: 8-metil-4-{[5-(metiloxi)-3-piridinil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 317: 8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 369: 8-cloro-4-[(3-metilfenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 370: 8-cloro-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 371: 8-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 372: 8-cloro-4-[(3-clanofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 373: 8-cloro-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 374: 8-cloro-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 379: 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolinil)sulfonil]benzoato de metilo

Ejemplo 380: 6-[[3,4-*bis*(metiloxi)fenil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 381: clorhidrato de 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[3,4,5-*tris*(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 382: 6-[[3,4-*bis*(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 383: 6-[[3-(etiloxi)fenil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 392: 6-[[2-(acetilamino)etil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 399: 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-

(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 400: 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 408: 4-[(3-cianofenil)amino]-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 409: 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 414: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 426: 6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 442: 6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 443: 4-[(3-cianofenil)amino]-6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 445: 6-[[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 446: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 447: 6-[[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 451: 6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 457: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-({2-[(metilsulfonil)amino]etil}sulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 459: 6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 475: 6-{[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]sulfonil}-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 500: 4-[(2,3-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 501: 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 502: 4-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 539: 4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 540: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 546: clorhidrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

Ejemplo 579: 8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 580: 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 584: 4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 585: 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 588: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-

(metilsulfinil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 590: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 591: 8-etil-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 592: 8-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 593: 4-[(3-cianofenil)amino]-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 598: 8-etil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 599: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 600: 8-etil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 624: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-fluoro-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 666: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 667: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(propilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 668: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 669: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 670: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 671: 6-(etilsulfonil)-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 674: 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 676: 8-cloro-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 677: 8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 678: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 679: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(propilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

Ejemplo 680: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos incluyen:

8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida,

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

clorhidrato de 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida,

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-({2-[(metilsulfonil)amino]etil}sulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

clorhidrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-3-quinolincarboxamida

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del alcance de la invención. Debido a su gran uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables

adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos o bases. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable puede formarse por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, *p*-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, dando la sal que normalmente se aísla por ejemplo por cristalización y filtración. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede ser por ejemplo una sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, fumarato, citrato, tartrato, benzoato, *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato o naftalenosulfonato. Una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable puede formarse por reacción de un compuesto de fórmula (I) con una base inorgánica u orgánica adecuada, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, dando la sal de adición de bases que normalmente se aísla por ejemplo por cristalización y filtración. Pueden usarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo oxalatos o trifluoroacetatos, por ejemplo en el aislamiento de compuestos de la invención, y se incluyen dentro del alcance de esta invención. La invención incluye dentro de su alcance todas la formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

También se incluyen dentro del alcance de la invención todos los solvatos, hidratos y complejos de los compuestos y sales de la invención.

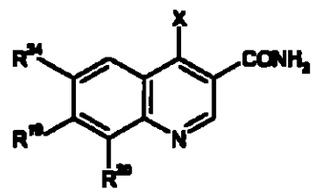
Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas

estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden mostrar isomería *cis-trans*). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también abarca los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) en forma de mezclas con isómeros de los mismos en los cuales se invierten uno o más centros quirales. Asimismo, se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas diferentes de las mostradas en la fórmula y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de esta invención pueden fabricarse mediante diversos procedimientos, incluyendo química convencional. Cualquier variable definida previamente continuará teniendo el significado definido anteriormente a menos que se indique otra cosa. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se establecen a continuación y después se preparan los compuestos específicos de la invención en los Ejemplos de tratamiento.

Procedimiento a

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^{34}, R^{19}, R^{20}, R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II:



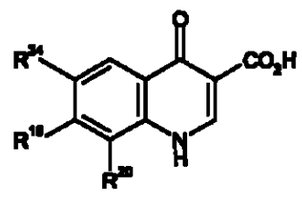
(II)

en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente y X representa

un átomo de halógeno, por tratamiento con una amina de fórmula R^1R^2NH, donde R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente.

Las condiciones adecuadas para el procedimiento a) incluyen agitación en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o etanol, a una temperatura adecuada, tal como entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo a 80°C, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina, o en presencia de un catalizador ácido tal como la sal de una base de amina, tal como clorhidrato de piridina. Como alternativa, el procedimiento a) puede realizarse en irradiación por microondas, a una potencia adecuada tal como 100-300 W, por ejemplo a 150 W, en un disolvente adecuado tal como *N*-metil-2-pirrolidinona o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 60-200°C, por ejemplo a 150°C.

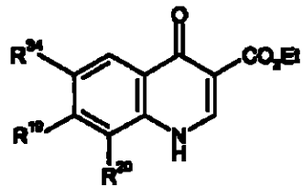
Los compuestos de fórmula (II), en la que R^{34}, R^{19}, R^{20} y X son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV);



(IV)

en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente, por tratamiento con un agente de cloración adecuado, tal como cloruro de tionilo, en presencia de un catalizador adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, seguido de tratamiento con amoniaco en condiciones adecuadas, tales como amoniaco 880 a temperatura ambiente.

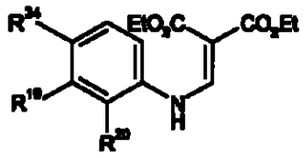
Los compuestos de fórmula (IV), en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V):



(V)

en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente, por hidrólisis con una base adecuada, tal como hidróxido sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (V), en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VI);

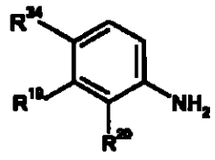


(VI)

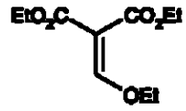
en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente, por calentamiento en un disolvente adecuado, tal como éter de difenilo, a una temperatura adecuada tal como a 200-300°C, por ejemplo a 250°C. La preparación de compuestos de fórmulas (IV), (V) y (VI) en las que R^{34} representa $MeSO_2$-, R^{19} representa H y R^{20} representa H se ha descrito previamente en la solicitud de patente WO 02/068394 A1 (Glaxo Group

Limited).

Los compuestos de formula (VI), en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VII), en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente, y el compuesto de fórmula (VIII);



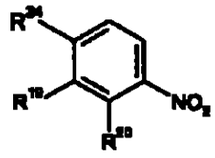
(VII)



(VIII)

Las condiciones adecuadas incluyen el calentamiento conjunto de los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) en un disolvente adecuado tal como etanol o en ausencia de disolvente, a una temperatura adecuada, tal como 60-100°C, por ejemplo a 80°C.

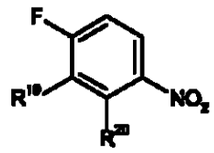
Los compuestos de fórmula (VII) en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente pueden prepararse por reducción de compuestos de fórmula (XIV), en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente;



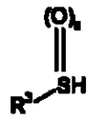
(XIV)

las condiciones adecuadas donde n = 1 ó 2 incluyen hidrogenación catalítica con hidrógeno y un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como ácido acético. Las condiciones adecuadas donde n = 0 incluyen reducción con un agente reductor tal como hierro en ácido acético diluido, a una temperatura adecuada tal como 85-90°C.

Los compuestos de fórmula (XIV), en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$-, R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, n es 0 ó 2 y R^{20} es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV), en la que R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^{20} es como se ha definido anteriormente y compuestos de fórmula (XVI) en la que R^3 se ha definido anteriormente y n = 0 ó 2;



(XV)



(XVI)

Las condiciones adecuadas donde n = 0 incluyen el tratamiento del compuesto de fórmula (XV) con un tiol de fórmula (XVI) (n = 0) en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente. Cuando n = 2, las condiciones adecuadas incluyen el tratamiento del compuesto de fórmula (XV) con la sal sódica de un ácido sulfínico de fórmula (XVI) (n = 2) en un disolvente adecuado tal como dimetilacetamida, a una temperatura adecuada tal como 30-100°C, por ejemplo a 50°C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XIV) en la que n representa 2 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV) en la que n representa 0 por oxidación con un agente oxidante adecuado, tal como oxona, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de metanol y agua, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XIV) en la que n representa 1 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV) en la que n representa 0 por oxidación con un

agente oxidante adecuado, tal como nitrato amónico cérico, en presencia de un soporte sólido adecuado tal como gel de sílice hidratado, en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, a una temperatura adecuada tal como 20-40°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula R^1R^2NH pueden contener amina o grupos ácidos que se protegen adecuadamente. Los ejemplos de grupos protectores adecuados y los medios para su retirada se conocen bien en la técnica, véase, por ejemplo, T. W. Greene, y P. G. M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3ª Ed., J. Wiley y Sons, 1999). La adición o retirada de tales grupos protectores puede realizarse en cualquier etapa adecuada en la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

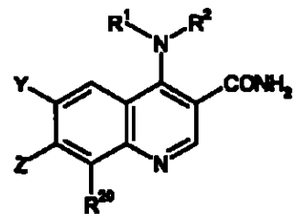
Los compuestos de fórmula (II) en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$-, n representa 0, R^{19} representa hidrógeno y alquilo C_{1-6}, X representa cloro y R^{20} es como se ha definido anteriormente pueden prepararse como alternativa a partir de compuestos de fórmula (IX), donde X representa cloro, Y representa yodo, Z representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, y R^{20} es como se ha definido anteriormente, mediante el tratamiento con una trialquilestannano de fórmula R^3SSnW_3, donde W representa un grupo alquilo C_{1-6} tal como un grupo *n*-butilo. Las condiciones adecuadas incluyen calentar en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo *tetraquis*trifenilfosfina de paladio (0), en un disolvente adecuado tal como tolueno, a una temperatura adecuada tal como entre 80°C y 150°C, por ejemplo a 110°C.

Procedimiento b

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1, R^2, R^{34}, R^{19} y R^{20} son como

87

se han definido anteriormente, y n = 0, puede prepararse como alternativa a partir de compuestos de fórmula (III);



(III)

en la que R^1, R^2 y R^{20} son como se han definido anteriormente y Z representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o halógeno, por ejemplo cloro e Y representa hidrógeno, cloro, bromo o yodo, mediante el tratamiento con un tiol de fórmula R^3SH, o con la sal sódica del mismo, R^3SNa, donde R^3 es como se ha definido anteriormente, con la condición de que al menos uno de Y, y Z represente halógeno.

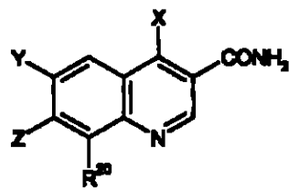
Las condiciones adecuadas para el procedimiento b) incluyen calentar en un disolvente adecuado tal como tolueno o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 60-150°C, por ejemplo a 110°C, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo *tris*(dibencilidenacetona)paladio (ii), y un ligando adecuado, tal como un ligando de fosfina, por ejemplo (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina) y en presencia de una base adecuada tal como *terc*-butóxido potásico.

Como alternativa, las condiciones para el procedimiento b) incluyen calentar en un disolvente adecuado tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona o dimetoxietano, a una temperatura adecuada tal como 60-150°C, por ejemplo a 85°C, opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de cobre, por ejemplo yoduro de cobre (I) y

2

en presencia de una base adecuada tal como fosfato potásico o carbonato potásico y opcionalmente en presencia de un ligando adecuado por ejemplo *N,N*-dietilsalicilamida.

Los compuestos de fórmula (III), en la que R^1, R^2 y R^{20}, Y, y Z son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IX), donde R^{20}, X, Y, y Z son como se han definido anteriormente, mediante el tratamiento con una amina de fórmula R^1R^2NH, donde R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente;

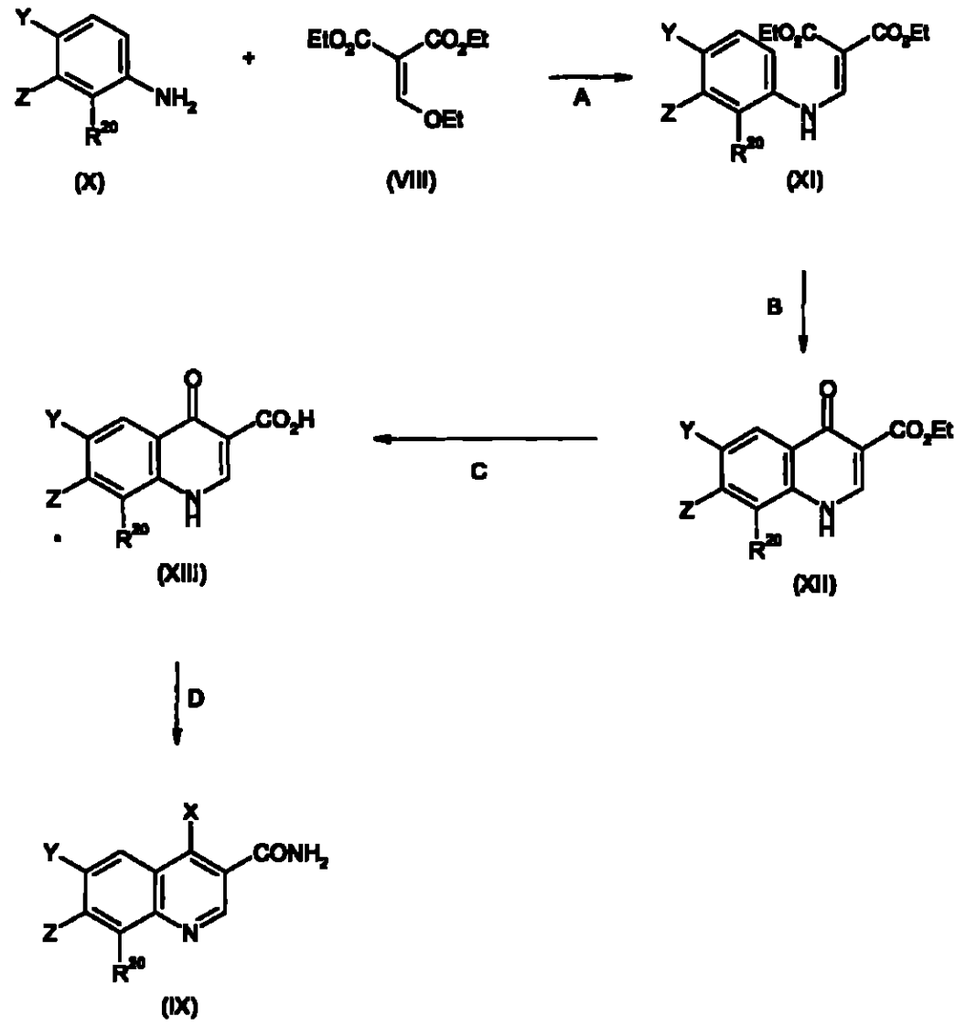


(IX)

las condiciones adecuadas incluyen agitar en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo a 80°C, opcionalmente en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina, o en presencia de un catalizador ácido tal como clorhidrato de piridina. Como alternativa, la preparación de compuestos de fórmula (III) a partir de compuestos de fórmula (IX) puede realizarse bajo irradiación por microondas, a una potencia adecuada tal como 100-300 W, por ejemplo a 150 W, en un disolvente adecuado tal como *N*-metil-2-pirrolidinona, a una temperatura adecuada tal como 60-200°C, por ejemplo a 150°C.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema sintético, Esquema 1, donde R^{19}, R^{20}, Y, y Z son como se han definido anteriormente:

ESQUEMA 1



Las condiciones adecuadas para las reacciones del Esquema 1 son: (A) calentar conjuntamente los compuestos de fórmulas (X) y (VIII) en ausencia de disolvente, a una temperatura adecuada, tal como 60-100°C, por ejemplo a 80°C; (B) calentar los compuestos de fórmula (XI) en un disolvente adecuado, tal como éter de difenilo, a una temperatura adecuada tal como 200-300°C, por

ejemplo a 250ºC; (C) hidrólisis de los compuestos de fórmula (XII) con una base adecuada, tal como hidróxido sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente; (D) tratamiento de los compuestos de fórmula (XIII) con un agente halogenante adecuado, tal como una gente de cloración, por ejemplo cloruro de tionilo, en presencia de un catalizador adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, seguido del tratamiento con amoniaco en condiciones adecuadas, tal como amoniaco 880 a temperatura ambiente.

La preparación de los compuestos de fórmulas (XI) y (XII) en las que Y representa yodo y Z y R^{20} representan ambos hidrógeno se ha descrito previamente en: *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry,* 2002, **41B(3)**, 650-652. La preparación del compuesto de fórmula (XIII) en la que Y representa yodo y Z y R^{20} representan ambos hidrógeno se ha descrito previamente en: Solicitud Internacional PCT (1999), documento WO9932450 A1.

Los compuestos de fórmula (X) son compuestos conocidos (por ejemplo, disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich) o pueden prepararse por medios convencionales.

Los compuestos de fórmula (V), en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$-, R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, R^{20} es como se ha definido anteriormente y n = 0, pueden prepararse mediante el tratamiento de compuestos de fórmula (XII), en la que Y, y R^{20} son como se han definido anteriormente y Z representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} con un tiol de fórmula R^3SH, donde R^3 es como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el siguiente esquema:



(XII) (V)

Las condiciones adecuadas para la preparación de compuestos de fórmula (V) a partir de compuestos de fórmula (XII) y un tiol de fórmula R^3SH incluyen calentar en un disolvente adecuado tal como tolueno, a una temperatura adecuada tal como 60-120°C, por ejemplo a 110°C, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo *tris*(dibencilidenacetona)paladio (II), y un ligando adecuado, tal como un ligando de fosfina, por ejemplo (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina), y en presencia de una base adecuada tal como *terc*-butóxido potásico.

Los compuestos de fórmulas R^1R^2NH y R^3SH son compuestos conocidos (por ejemplo disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich) o pueden prepararse por medios convencionales.

Ciertos compuestos de fórmula R^3SH pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula R^3SSR^3. Las condiciones adecuadas incluyen tratamiento con un agente reductor adecuado tal como fosfina, por ejemplo trifenilfosfina, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico concentrado, en un disolvente tal como una mezcla de agua y 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada tal como entre 20°C y 100°C, por ejemplo a 40°C. Como alternativa, ciertos compuestos de fórmula R^3SH pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula R^3SO_2Cl. Las condiciones adecuadas incluyen tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como una fosfina, por

ejemplo trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada tal como entre 0°C y 50°C, por ejemplo a 20°C.

Los compuestos de fórmula R^1R^2NH pueden usarse en forma de la base libre, o en forma de una sal adecuada, tal como una sal clorhidrato. Cuando la forma de base libre está disponible en el mercado, las formas de sales adecuadas pueden prepararse por medios convencionales. Asimismo, cuando una forma de sal está disponible en el mercado, la forma de base libre puede prepararse por medios convencionales.

Los compuestos de fórmula R^3SH pueden contener grupos amina o ácido que se protegen adecuadamente. En la técnica se conocen bien ejemplos de grupos protectores adecuados y medios para su retirada, véase por ejemplo T. W. Greene y P. G. M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3ª Ed., J. Wiley y Sons, 1999). La adición o retirada de tales grupos protectores puede realizarse en cualquier etapa adecuada en la síntesis de compuestos de fórmula (I).

Procedimiento c

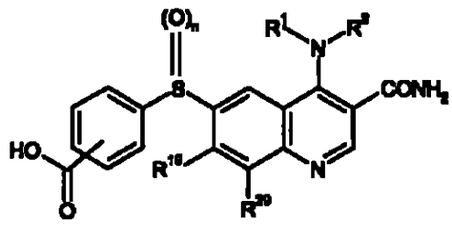
Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse mediante un procedimiento de interconversión entre compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que n = 2 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) en la que n = 0 ó 1, por tratamiento con un agente oxidante adecuado, tal como oxona, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y anisol, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (I) en la que n =1 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) en la que n = 0 por oxidación con un agente oxidante adecuado, tal como

oxona o nitrato amónico cérico, en presencia de un soporte sólido adecuado tal como gel de sílice hidratado, en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, a una temperatura adecuada tal como 20-40°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

Los procedimientos alternativos de interconversión entre los compuestos de fórmula (i) pueden incluir, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis, alquilación, desalquilación, formación de enlace amida, protección, desprotección, formación de sulfonamidas o sustitución, usando procedimientos para la interconversión de grupos funcionales bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Procedimiento d

Como un ejemplo particular de un procedimiento de interconversión, los compuestos de fórmula (I), en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$-, R^3 representa un grupo arilo sustituido con $CONR^{29}R^{30}$, R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y en la que R^1, R^2, R^{20}, R^{29}, R^{30} y n son como se han definido anteriormente, pueden prepararse de forma alternativa a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que R^3 representa un grupo arilo sustituido con –COOH, denominados compuestos de fórmula (XVII);

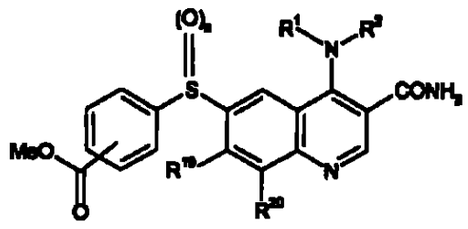


(XVII)

en la que R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, y R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente, por acoplamiento con una amina primaria o

secundaria, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en presencia de un reactivo adecuado de acoplamiento a amida, tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente. (Etapa (I)).

Los compuestos de fórmula (XVII), en la que R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, y R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XVIII;



(XVIII)

en la que R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, y R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente, por hidrólisis con una base adecuada, tal como hidróxido sódico acuoso, en presencia de un disolvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura adecuada tal como 75°C. (Etapa (II)).

Los compuestos de fórmula (XVIII) en la que n = 2 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVIII) en la que n = 0, por tratamiento con un agente oxidante adecuado, tal como oxona, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente. (Etapa (III)).

Los compuestos de fórmula (XVIII), en la que R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, R^1, R^2 y R^{20} son como se han definido anteriormente, y n = 0,

pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III), en la que Z representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} por tratamiento con un tiol adecuado tal como 3-mercaptobenzoato de metilo o 4-mercaptobenzoato de metilo (ambos disponibles en el mercado por Toronto). Las condiciones adecuadas para esto incluyen calentar en un disolvente adecuado tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona, a una temperatura adecuada tal como 60-150ºC, por ejemplo a 85ºC, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de cobre, por ejemplo yoduro de cobre (I) y en presencia de una base adecuada tal como fosfato potásico o carbonato potásico, opcionalmente en presencia de un ligando adecuado por ejemplo *N,N*-dietilsalicilamida. (Etapa (IV)).

El orden de las etapas que comprenden este procedimiento puede determinarse de varias formas diferentes. Por ejemplo, el orden de las etapas (II) y (III) puede invertirse para que los compuestos de fórmula (I) puedan prepararse mediante la etapa (IV) seguida de la etapa (II) seguida de la etapa (III) seguida de la etapa (I).

Mediante un procedimiento similar, los compuestos de fórmula (I), en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$- y R^3 representa un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con $-CONR^{26}R^{27}$ y donde R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, y R^1, R^2, R^{20}, R^{26}, R^{27} y n son como se han definido anteriormente, pueden prepararse de forma alternativa a partir de compuestos de fórmula (III) en la que Z representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y un tiol adecuado tal como 3-mercaptopropionato de etilo (disponible en el mercado por Aldrich) como se muestra en el siguiente esquema:

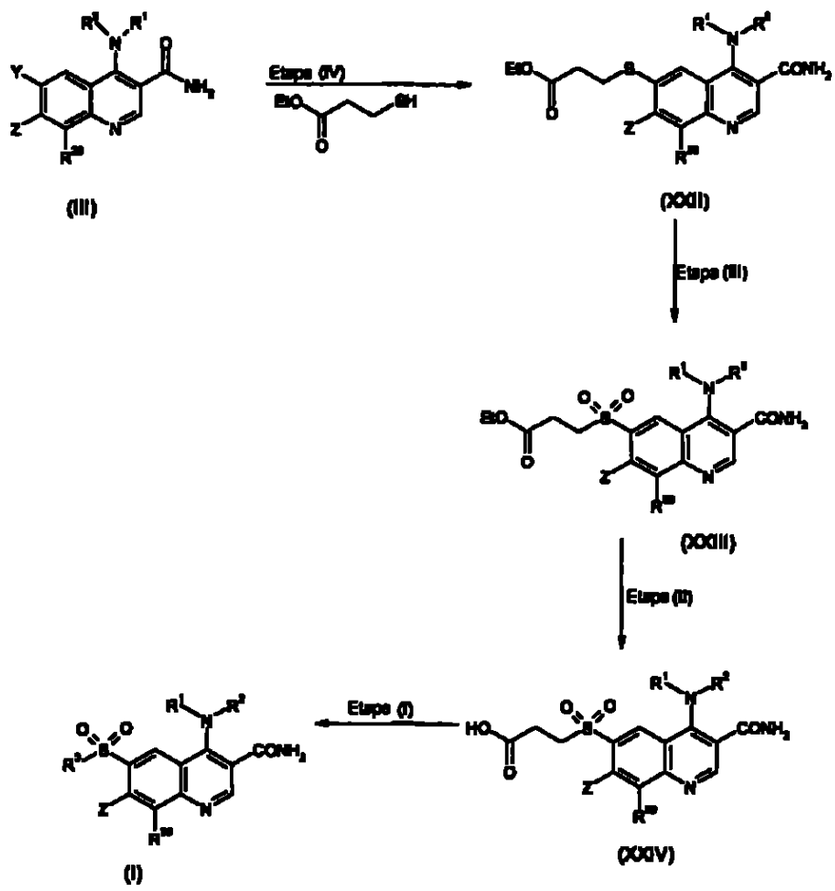
Las Etapas (I) a (IV) del Esquema 2 usan las condiciones que se han

descrito en el procedimiento d anterior.

El orden de las etapas que comprenden este procedimiento puede determinarse de varias formas diferentes. Por ejemplo, el orden de las etapas puede cambiarse para que los compuestos de fórmula (I) puedan prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) mediante la etapa (IV) seguida de la etapa (II) seguida de la etapa (III) seguida de la etapa (I).

Como alternativa, el orden de las etapas puede cambiarse para que los compuestos de fórmula (I) puedan prepararse mediante la etapa (IV) seguida de la etapa (II) seguida de la etapa (I) seguida de la etapa (III).

Esquema 2

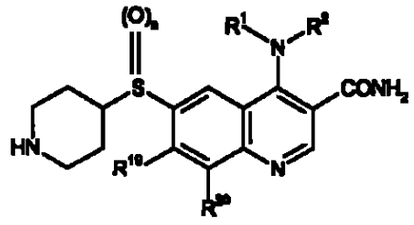


donde R^3 es $R^{26}R^{27}NCO(CH_2)_2$-.

Procedimiento e

Como ejemplo particular de un procedimiento de interconversión, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$- y R^3 representa un grupo piperidinilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-6}-, alquil C_{1-6}-CO-, cicloalquil C_{3-7}-CO-, heteroaril-CO- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-4}-), alcoxi C_{1-6}-CO-, aril-CO-, $R^{31}R^{32}NCO$-, alquil C_{1-6}-SO_2-, aril-SO_2- o heteroaril-SO_2- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} o alquil C_{1-4}-CONH-) y donde R^1, R^2, R^{20}, R^{31}, R^{32} y n

son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, pueden prepararse de forma alternativa a partir de compuestos de fórmula (XIX);



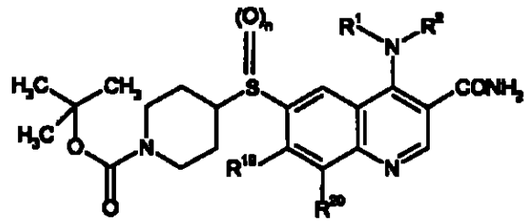
(XIX)

en la que R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, por tratamiento con un electrófilo, tal como un agente acilante, tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como una base de amina, por ejemplo trietilamina, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente. Los electrófilos alternativos que pueden usarse para este procedimiento incluyen cloruros de sulfonilo, cloroformiatos de alquilo, haluros de alquilo y anhídridos de ácido.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I), en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$- y R^3 representa un piperidinilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquil C_{1-6}-CO-, cicloalquil C_{3-7}-CO-, heteroaril-CO- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4}-), o aril-CO-, y donde R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, pueden preparase de forma alternativa a partir de compuestos de fórmula (XIX), por acoplamiento con un ácido carboxílico, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, tal como hexafluorofosfato de O-

(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente. (Etapa (I)).

Los compuestos de fórmula (XIX), en la que R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XX);



(XX)

en la que R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, por tratamiento con un reactivo adecuado, tal como un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente. (Etapa (II)).

Los compuestos de fórmula (XX) en la que R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente, R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n = 2, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XX), en la que n = 0, por tratamiento con un agente oxidante adecuado, tal como oxona, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente (Etapa (III)).

Los compuestos de fórmula (XX) en la que R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente, R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n = 0, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III), en la que R^1, R^2, Y, y R^{20} son como se han definido anteriormente y Z representa hidrógeno o

alquilo C_{1-6}, por tratamiento con 4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (preparado como se describe en el documento US5317025A) (Etapa (IV)).

Las condiciones adecuadas para este procedimiento incluyen calentar en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 60-150°C, por ejemplo a 110°C, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo *tris*(dibencilidenacetona)paladio (II), y un ligando adecuado, tal como un ligando de fosfina, por ejemplo (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina), y en presencia de una base adecuada tal como *terc*-butóxido potásico.

El orden de las etapas que comprenden este procedimiento puede determinarse de varias formas diferentes. Por ejemplo, el orden de las etapas puede cambiarse para que los compuestos de fórmula (I) puedan prepararse a partir de la etapa (IV) seguida de la etapa (II) seguida de la etapa (I) seguida de la etapa (III).

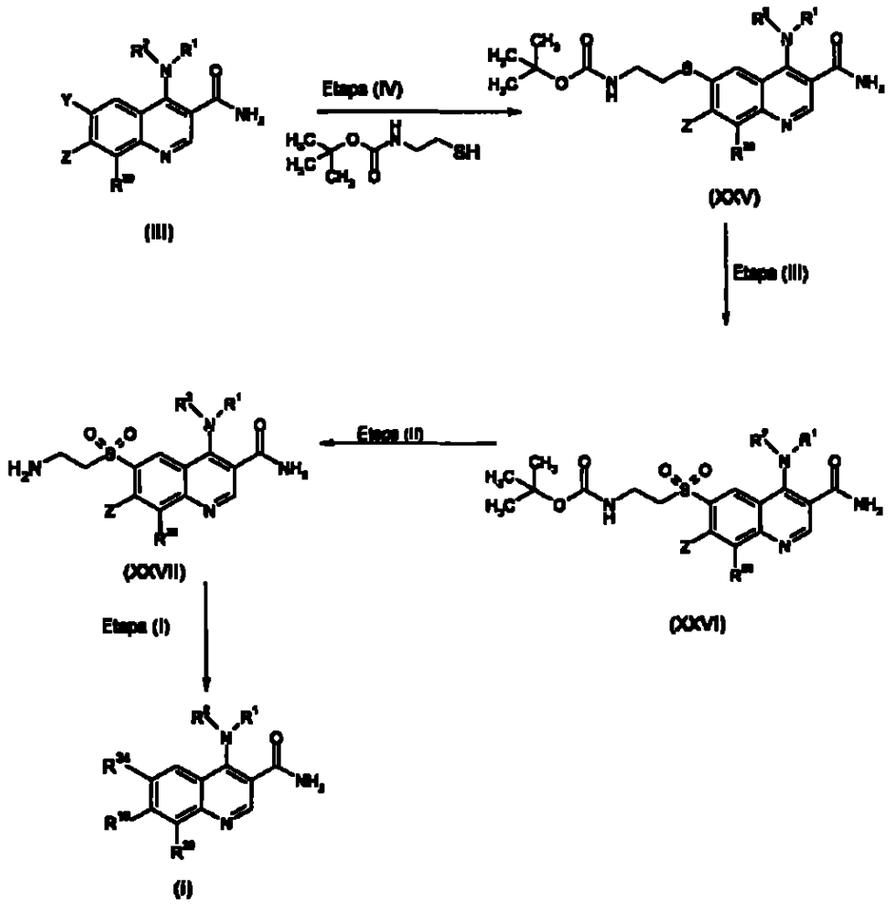
De forma similar, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$- y R^3 representa un alquilo C_{1-6} que está sustituido con $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}COR^{15}$, alcoxi C_{1-6}-$CONR^{25}$- o alquil C_{1-6}-SO_2NR^{33}- y donde R^1, R^2, R^{20}, R^{15}, R^{17}, R^{18} y n son como se han definido anteriormente, R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^1, R^{25} y R^{33} representan hidrógeno pueden prepararse de forma alternativa a partir de compuestos de fórmula (III), en la que R^1, R^2, Y, y R^{20} son como se han definido anteriormente y Z representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, y un tiol tal como *N*-(2-mercaptoetil)carbamato de *terc*-butilo (Aldrich) como se ilustra en el siguiente Esquema (Esquema 3):

Las etapas (I) a (IV) del Esquema 3 usan las condiciones descritas en el

101

procedimiento e anterior.

ESQUEMA 3

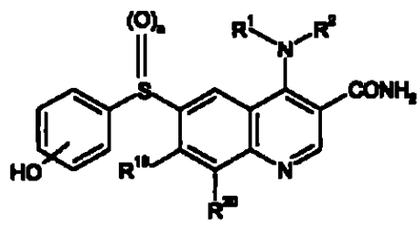


donde R^{34} representa alquil C_{1-6}-SO_2-, donde el grupo alquilo C_{1-6} está sustituido con $R^{15}CONR^{16}$-, alcoxi C_{1-6}-$CONR^{25}$-, alquil C_{1-6}-SO_2NR^{33}- o $R^{17}R^{18}N$-.

Procedimiento f

Como ejemplo particular de un procedimiento de interconversión de los compuestos de fórmula (I), en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_m$- y R^3 representa

un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}-, cicloalcoxi C_{3-7}- o cicloalquil C_{3-7}-(alcoxi C_{1-6})-, R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente, y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, pueden prepararse de forma alternativa a partir de compuestos de fórmula (XXI);



(XXI)

en la que R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, por acoplamiento con un agente alquilante adecuado, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico, a una temperatura adecuada, tal como de 0 a 100°C, por ejemplo a la temperatura de reflujo del disolvente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$- y R^3 representa un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}-, cicloalcoxi C_{3-7}- o cicloalquil C_{3-7}-(alcoxi C_{1-6})-, R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXI) por acoplamiento con un alcohol adecuado en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada tal como a temperatura ambiente en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como azodicarboxilato de di-*terc*-butilo.

Los compuestos de fórmula (XXI) en la que n = 2 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXI) en la que n = 0, por tratamiento con un

agente oxidante adecuado, tal como oxona, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XXI) en la que R^1, R^2 y R^{20} son como se han definido anteriormente. R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n = 0, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) en la que R^1, R^2, R^{20} e Y son como se han definido anteriormente y en la que Z representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, por tratamiento con 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]bencenotiol (preparado de acuerdo con el documento EP 465802 A1). Las condiciones adecuadas para este procedimiento incluyen calentar en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 60-150ºC, por ejemplo a 110ºC, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo *tris*(dibencilidenacetona)paladio (II), y un ligando adecuado, tal como un ligando de fosfina, por ejemplo (oxi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina), y en presencia de una base adecuada tal como *terc*-butóxido potásico, seguido de desprotección con una fuente de fluoruro adecuada tal como fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

El orden de las etapas que comprenden este procedimiento puede determinarse de varias formas diferentes.

Procedimiento g

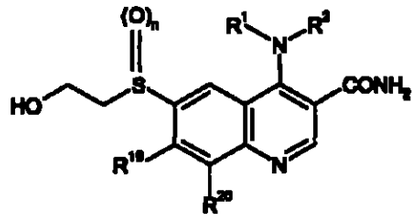
Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse mediante un procedimiento de desprotección de derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I). En la técnica se conocen ejemplos de grupos protectores

adecuados y los medios para su retirada, véase por ejemplo T. W. Greene y P. G. M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3ª Ed., J. Wiley y Sons, 1999).

Como ejemplo de esto, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo de amina primaria o secundaria pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) en la que el grupo amina está protegido, tal como un grupo carbamato, por ejemplo en forma de un carbamato de *terc*-butilo, por desprotección en condiciones apropiadas, tales como tratamiento con un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético.

Procedimiento h

Como ejemplo particular de un procedimiento de interconversión, los compuestos de fórmula (I), en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$- y R^3 representa alcoxietilo C_{1-6}-, R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XXVIII);



(XXVIII)

en la que R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, por alquilación con un agente alquilante adecuado, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, a una temperatura adecuada, tal como de 0 a 30°C, por ejemplo a la temperatura ambiente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$- y R^3 representa alcoxietilo C_{1-6}-, R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVIII) en la que R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, por acoplamiento con un alcohol adecuado en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como azodicarboxilato de di-*terc*-butilo.

Los compuestos de fórmula (XXVIII) en la que R^1, R^2 y R^{20} son como se han definido anteriormente, R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n = 2 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVIII) en la que n = 0, por tratamiento con un agente oxidante adecuado, tal como oxona, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

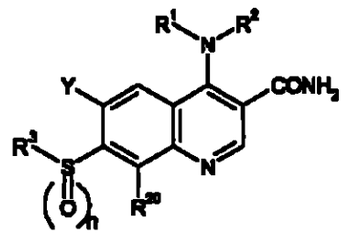
Los compuestos de fórmula (XXVIII) en la que R^1, R^2 y R^{20} son como se han definido anteriormente, R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y n es 0, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) en la que R^1, R^2, R^{20} e Y son como se han definido anteriormente y Z representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, por tratamiento con 2-mercaptoetanol (disponible por Aldrich). Las condiciones adecuadas para este procedimiento incluyen calentar en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 60-150ºC, por ejemplo a 110ºC, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo *tris*(dibencilidinacetona)paladio (II), y un ligando adecuado, tal como un ligando

de fosfina, por ejemplo (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina), y en presencia de una base adecuada tal como *terc*-butóxido potásico.

El orden de las etapas que comprenden este procedimiento puede determinarse de varias formas diferentes.

Procedimiento I

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^{34} representa hidrógeno, R^{19} representa $R^3S(=O)_n$- y R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIX) en la que Y representa cloro, bromo o yodo, en particular yodo, n = 1 ó 2 y R^1, R^2, R^3 y R^{20} son como se han definido anteriormente, por hidrogenación usando un procedimiento de hidrogenación adecuado tal como paladio sobre carbono en un disolvente adecuado tal como etanol.



(XXIX)

Los compuestos de fórmula (XXIX) en la que Y representa cloro, bromo o yodo, en particular yodo, n = 1 ó 2 y R^1, R^2, R^3 y R^{20} son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIX) en la que n = 0 por tratamiento con un agente oxidante adecuado tal como oxona en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o de una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y anisol a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

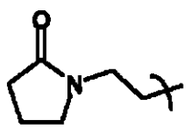
Los compuestos de fórmula (XXIX) en la que Y representa cloro, bromo

107

o yodo, en particular yodo, R^1, R^2, R^3 y R^{20} son como se han definido anteriormente y n = 0 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) en la que R^1, R^2 y R^{20} son como se han definido anteriormente, Y representa cloro, bromo o yodo, especialmente yodo, y Z representa cloro, bromo o yodo, especialmente cloro, y un tiol de fórmula R^3SH por calentamiento en un disolvente adecuado tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona, a una temperatura adecuada tal como 60-150°C, por ejemplo a 100°C, en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico.

Procedimiento j

Como ejemplo particular de un procedimiento de interconversión, los compuestos de fórmula (I), en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$- y en la que R^3 representa:



y en la que R^1, R^2, R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVII) en el esquema 3, donde R^1, R^2 y R^{20} son como se han definido anteriormente y Z representa hidrógeno o alquilo C_{1-6}, por tratamiento con un agente alquilante adecuado tal como 4-bromobutirato de etilo en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano a una temperatura adecuada tal como 120°C.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como sustancia

terapéutica activa en un mamífero tal como un ser humano. El compuesto o sal puede ser para uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las afecciones descritas en este documento y/o para el uso en forma de un inhibidor de fosfodiesterasa, por ejemplo para el uso como inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4). "Terapia" puede incluir tratamiento y/o profilaxis.

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento (por ejemplo una composición farmacéutica) para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica en un mamífero tal como un ser humano.

También se proporciona un procedimiento de tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica en un mamífero (por ejemplo un ser humano) en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero (por ejemplo un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en este documento o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se cree que los inhibidores de fosfodiesterasa 4 son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de diversas de enfermedades, especialmente enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en mamíferos tales como seres humanos, por ejemplo: asma, bronquitis crónica, enfisema, dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica (estacionaria o perenne), rinitis vasomotora, pólipos nasales, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, conjuntivitis ocupacional, conjuntivitis infecciosa, síndromes eosinófilos, granuloma eosinófilo, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) incluyendo bronquitis crónica y enfisema, choque séptico, colitis ulcerosa,

enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome de insuficiencia respiratorio en adultos, esclerosis múltiple o deterioro de la memoria (incluyendo enfermedad de Alzheimer).

En el tratamiento y/o profilaxis, la enfermedad inflamatoria y/o alérgica es preferiblemente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) incluyendo bronquitis crónica y enfisema, asma, artritis reumatoide, psoriasis o rinitis alérgica en un mamífero (por ejemplo un ser humano). Más preferiblemente, el tratamiento y/o profilaxis es de COPD incluyendo bronquitis y enfisema o asma en un mamífero (por ejemplo un ser humano). Se cree que los inhibidores de PDE4 son eficaces en el tratamiento del asma (por ejemplo, véase M. A. Gimbycz, *Drugs*, febrero de 2000, **59 (2)**, 193-212; Z. Huang y col., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, **5**, 432-438; y referencias citadas en ese documento) y COPD (por ejemplo, véase S. L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, **5 (3)**, 309-319; Z. Huang y col., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, **5**, 432-438; y referencias citadas en ese documento). Normalmente, la COPD se caracteriza por la presencia de obstrucción del flujo de aire debida a bronquitis crónica y/o enfisema (S. L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, **5 (3)**, 309-319).

Para uso en medicina, los compuestos de la presente invención normalmente se administran en forma de una composición farmacéutica.

Por lo tanto, la presente invención proporciona, en un aspecto más, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica puede ser para uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las afecciones descritas en este documento.

Los compuestos de fórmula (I) y/o la composición farmacéutica pueden administrarse, por ejemplo, por administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular), inhalada, nasal, transdérmica o rectal, o en forma de tratamientos tópicos (por ejemplo pomadas o geles). Por consiguiente, la composición farmacéutica es preferiblemente adecuada para administración oral, parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea o intramuscular), inhalada o nasal. Más preferiblemente, la composición farmacéutica es adecuada para administración inhalada u oral, por ejemplo a un mamífero tal como un ser humano. La administración inhalada implica administración tópica en el pulmón, por ejemplo por aerosol o composición de polvo seco.

Una composición farmacéutica adecuada para administración oral puede ser líquida o sólida; por ejemplo, puede ser una solución, un jarabe, una suspensión o emulsión, un comprimido, una cápsula o una gragea.

Generalmente, una formulación líquida consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo o vehículos líquidos adecuados farmacéuticamente aceptables, por ejemplo un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un aceite, o un disolvente no acuoso, tal como un tensioactivo, tal como polietilenglicol. La formulación también puede contener un agente de suspensión, agente conservante, aromatizante y/o colorante.

Una composición farmacéutica adecuada para administración oral que es un comprimido puede comprender uno o más vehículos y/o excipientes

farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones en comprimidos. Los ejemplos de tales vehículos incluyen lactosa y celulosa. El comprimido también puede contener además o en lugar de lo ya mencionado uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo agentes aglutinantes, lubricantes tales como estearato de magnesio y/o disgregantes en comprimidos.

Una composición farmacéutica adecuada para administración oral que es una cápsula puede prepararse usando procedimientos de encapsulación. Por ejemplo, pueden prepararse gránulos que contienen el ingrediente activo usando un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable y después rellenándolo en una cápsula de gelatina dura. Como alternativa, puede prepararse una dispersión, suspensión o solución usando cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una solución acuosa, goma acuosa o un aceite y después la dispersión, suspensión o solución puede rellenarse en una cápsula de gelatina dura o blanda.

Los compuestos de fórmula (I) y/o la composición farmacéutica puede administrarse mediante una formulación de liberación controlada o sostenida como se describe en el documento WO 00/50011.

Una composición parenteral puede comprender una solución o suspensión del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable. Como alternativa, la solución puede liofilizarse; la composición farmacéutica parenteral liofilizada puede reconstituirse con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para administración nasal o inhalada pueden

formularse convenientemente en forma de aerosoles, soluciones, suspensiones, gotas, geles o polvos secos.

Para las composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración oral, se prefiere que el compuesto o sal de fórmula (I) esté en forma de una partícula de tamaño reducido, y más preferiblemente la forma de tamaño reducido se obtiene o puede obtenerse por micronización. El tamaño de partícula preferido del compuesto o sal de tamaño reducido (por ejemplo micronizado) se define por un valor D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micras (por ejemplo medido usando difracción por láser).

Las formulaciones en aerosol, por ejemplo para administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol pueden presentarse en cantidades unitarias o multidosis en forma estéril en un recipiente cerrado herméticamente, que puede tomar forma de un cartucho o relleno para uso con un dispositivo atomizador o inhalador. Como alternativa, el recipiente cerrado herméticamente puede ser un dispositivo de administración unitaria tal como un inhalador nasal de dosis unitaria o un administrador de aerosol equipado con una válvula de medición (inhalador de dosis medida) que está destinado a retirarse una vez que los contenidos del receptor se han gastado.

Cuando la forma de dosificación comprende un dosificador de aerosol, contiene preferiblemente un propulsor a presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como clorofluorocarbono (CFC) o hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de CFC adecuados incluyen diclorodifluorometano, triclorofluorometano y diclorotetrafluoroetano. Los

propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar forma de una bomba-atomizador.

Opcionalmente, en particular para las composiciones que pueden inhalarse en polvo seco, puede incorporarse una composición farmacéutica para la administración inhalada en numerosos recipientes de dosificación cerrados herméticamente (por ejemplo, que contienen la composición de polvo seco) fijados longitudinalmente en una tira o cinta dentro del dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente puede romperse o abrirse por desprendimiento por demanda y la dosis de, por ejemplo la composición de polvo seco puede administrarse por inhalación mediante el dispositivo tal como el dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ se describe por ejemplo en el documento GB 23242134 A, y en tal dispositivo al menos un recipiente para la composición farmacéutica en forma de polvo (siendo el recipiente o recipientes preferiblemente numerosos recipientes de dosificación cerrados herméticamente fijados longitudinalmente en una tira o cinta) se define entre dos miembros fijados entre sí de forma que se pueden desprender el dispositivo comprende: un medio para definir una estación de apertura para dicho recipiente o recipientes; un medio para desprender los miembros aparte en la estación de apertura para abrir el recipiente; y una salida, que se comunica con el recipiente abierto, a través de la cual un usuario puede inhalar la composición farmacéutica en forma de polvo del recipiente abierto.

En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación para la administración oral o parenteral contiene preferiblemente de 0,01 a 3000 mg,

más preferiblemente de 0,5 a 1000 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada en forma de la base libre. Cada unidad de dosificación para administración nasal o inhalada contiene preferiblemente de 0,001 a 50 mg, más preferiblemente de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada en forma de la base libre.

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden administrarse en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg al día o de 0,5 a 1000 mg al día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 a 50 mg al día o de 0,01 a 5 mg al día, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, calculada en forma de la base libre.

Los compuestos, sales y/o composiciones de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, un agonista del adrenorreceptor β_2, una anti-histamina, un agente anti-alérgico, un agente anti-inflamatorio (incluyendo un esteroide), un agente anticolinérgico o un agente antiinfeccioso (por ejemplo antibióticos o antivirales).

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto más, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o más agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, un agonista del adrenorreceptor β_2, una anti-histamina, un agente anti-alérgico, un agente anti-inflamatorio (incluyendo un esteroide), un agente anticolinérgico o un agente antiinfeccioso (por ejemplo antibióticos o antivirales).

Los ejemplos de agonistas del adrenorreceptor β_2 incluyen salmeterol (por ejemplo en forma de racemato o de un enantiómero único tal como el enantiómero *R*), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y las sales de los mismos, por ejemplo la sal xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o la base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. Se prefieren agonistas del adrenorreceptor β_2 de larga actuación, especialmente los que tienen un efecto terapéutico durante un período de 24 horas, tales como salmeterol o formoterol.

Los ejemplos de anti-histaminas incluyen metapirileno o loratadina.

Los ejemplos de esteroides anti-inflamatorios incluyen propionato de fluticasona y budesonida.

Los ejemplos de compuestos anticolinérgicos que pueden usarse en combinación con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se describen en los documentos WO 03/011274 A2 y WO 02/069945 A2 / US 2002/0193393 A1 y US 2002/052312 A1. Por ejemplo, los agentes anticolinérgicos incluyen antagonistas muscarínicos de M3, tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio o bromuro de tiotropio.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otros agentes anti-inflamatorios tales como un corticoesteroide anti-inflamatorio; o un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) tal como un agonista de leucotrieno (por ejemplo montelukast), un inhibidor de iNOS, un inhibidor de triptasa, un inhibidor de elastasa, un antagonista de integrina beta-2, un agonista de adenosina a2a, un antagonista de quimioquina tal como un antagonista de CCR3, o un inhibidor de 5-

lipoxigenasa; o un agente antiinfeccioso (por ejemplo un antibiótico o un antiviral). Para la administración oral se prefiere un inhibidor de iNOS. Los inhibidores de iNOS adecuados (inhibidores inducibles de óxido nítrico sintasa) incluyen los descritos en los documentos WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 y WO 99/62875. Los inhibidores de CCR3 adecuados incluyen los descritos en el documento WO 02/26722.

Las combinaciones indicadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para el uso en forma de una composición farmacéutica y de esta manera una composición farmacéutica que comprende una combinación como se ha definido anteriormente junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables representa un aspecto más de la invención.

Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrase secuencial o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitación las patentes y las solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en este documento como referencia como si se incorporase específica e individualmente que cada publicación individual está incorporada como referencia en este documento en su totalidad.

Los diversos aspectos de la invención se describen a continuación haciendo referencia a los siguientes Procedimientos de Ensayo Biológico y Ejemplos. Estos Ejemplos son meramente ilustrativos y no se interpretarán como una limitación del alcance de la presente invención.

Procedimientos de ensayos biológicos

117

Procedimientos de ensayos primarios de PDE3, PDE4B, PDE4D, PDE5 y PDE6

La actividad de los compuestos puede medirse como se describe a continuación. Son compuestos preferidos de la invención inhibidores selectivos de PDE4, es decir, inhiben PDE4 (por ejemplo, PDE4B y/o PDE4D) más fuertemente de lo que inhiben otras PDE tales como PDE3 y/o PDE5.

1. Fuentes y referencias bibliográficas de la enzima PDE.

La PDE4B recombinante humana, en particular la variante de unión 2B de la misma (HSPDE4B2B), se describe en el documento WO 94/20079 y también en M.M. McLaughlin y col., "A low km, rolipram-sensitive, cAMP-specific phosphodiesterase from human brain: cloning and expression of cDNA, biochemical characterisation of recombinant protein, and tissue distribution of mRNA", *J. Biol. Chem.*, 1993, ***268***, 6470-6476. Por ejemplo, en el Ejemplo 1 del documento WO 94/20079, la PDE4B recombinante humana se describe como que se expresa en la cepa GL62 de levadura *Saccharomyces cerevisiae* con PDE insuficiente, por ejemplo, después de la inducción por adición de 150 μM de $CuSO_4$ y se describen 100.000 x g de fracciones de sobrenadante de lisados de células de levadura para uso en la recolección de la enzima PDE4B.

La PDE4D recombinante humana (HSPDE4D3A) se describe en P. A. Baecker y col., "Isolation of a cDNA encoding a human rolipram-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase (PDE IV_D), *Gene*, 1994, **138**, 253-256.

La PDE5 recombinante humana se describe en K. Loughney y col., "Isolation and characterisation of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase", *Gene*, 1998, **216**, 139-147.

120

PDE3 se purificó a partir de la aorta bovina. H. Coste y P. Grondin informaron de su presencia en el tejido en "Characterisation of a novel potent and specific inhibitor of type V phosphodiesterase", Biochem. *Pharmacol.*, 1995, **50**, 1577-1585.

PDE6 se purificó a partir de retina bovina. P. Catty y P. Deterre informaron de su presencia en este tejido en "Activation and solubilizacion of the retinal cGMP-specific phosphodiesterase by limited proteolysis", *Eur. J. Biochem.*, 1991, **199**, 263-269; A. Tar y col. en "Purification of bovine retinal cGMP phosphodiesterase", *Methods in Enzymology*, 1994, **238**, 3-12; y/o D. Srivastava y col. en "Effects of magnesium on cyclic GMP hydrolysis by the bovine retinal rod cyclic GMP phosphodiesterase", *Biochem. J.*, 1995, **308**, 653-658.

2. Inhibición de la actividad de PDE3, PDE4B, PDE4D, PDE5 o PDE6: Ensayo de escintilación por proximidad (SPA) radiactivo

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad catalítica en PDE4B o 4D (recombinante humana), PDE3 (de la aorta bovina), PDE5 (recombinante humana) o PDE6 (de la retina bovina) se determinó por el ensayo de escintilación por proximidad (SPA) en un formato de 96 pocillos. Los compuestos de ensayo (preferiblemente en forma de una solución en DMSO, por ejemplo 2 microlitros (µl) de volumen) se preincubaron a temperatura ambiente en isoplacas Wallac (código 1450-514) con la enzima PDE en tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, albúmina de suero bovino al 0,05% (p/v) durante 10-30 minutos. La concentración enzimática se ajustó de forma que no se produjeron más de un 20% de hidrólisis del sustrato en los pocillos de control sin el compuesto, durante la incubación. Para los

ensayos de PDE3, PDE4B y PDE4D se añadió 3',5'-fosfato cíclico de [5',8-^{3}H]adenosina (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK.559 o Amersham Biosciences UK Ltd, Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, Reino Unido) para dar 0,05 μCi por pocillo y ~10 nM de concentración final. Para los ensayos de PDE5 y PDE6 se añadió 3',5'-fosfato cíclico de [8-^{3}H]guanosina (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK.392) para dar 0,05 μCi por pocillo y ~36 nM de concentración final. Se mezclaron placas, por ejemplo que contenían aproximadamente 100 μl de volumen de mezcla de ensayo en un agitador orbital durante 5 minutos y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Para terminar el ensayo se añadieron (~1 mg por pocillo) perlas SPA de fosfodiesterasa (Amersham Pharmacia Biotech, código RPNQ 0150) suspendidas en tampón. Las placas se sellaron herméticamente, se agitaron y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 35 minutos a 1 hora para dejar sedimentar las perlas. El producto radiactivo unido se midió usando un contador de escintilación WALLAC TRILUX 1450 Microbeta. Para las curvas de inhibición, se ensayaron 10 concentraciones (por ejemplo 1,5 nM - 30 μM) de cada compuesto; se ensayaron compuestos más potentes sobre intervalos inferiores de concentración (las concentraciones de ensayo estaban generalmente entre 30 μM y 50 fM). Las curvas se analizaron usando ActivityBase y XLfit (ID Business Solutions Limited, 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, Reino Unido). Los resultados se expresaron en valores pCI_{50}.

Como alternativa, la actividad de los compuestos puede medirse en el siguiente ensayo de polarización por fluorescencia (FP):

3. Inhibición de la actividad de PDE4B o PDE4D: Ensayo de polarización

por fluorescencia (FP)

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad catalítica en PDE4B (recombinante humana) y PDE4D (recombinante humana) se determinó por el ensayo de polarización por fluorescencia (FP) IMAP (Molecular Devices, código: R8062) en un formato de 384 pocillos. Los compuestos de ensayo (volumen pequeño, por ejemplo 0,5 µl, de solución en DMSO) se preincubaron a temperatura ambiente en placas de microtitulación de 384 pocillos negras (distribuidor: NUNC, código 262260) con la enzima PDE en tampón Tris-HCl 10 mM pH 7,2, $MgCl_2$ 10 mM, albúmina de suero bovino al 0,1% (p/v), NaN_3 al 0,05% durante 10-30 minutos. El nivel enzimático se estableció de forma que la radiación fuera lineal a lo largo de la incubación.

Se añadió 3',5'-fosfato cíclico de fluorescein adenosina (Molecular Devices código: R7091) para dar ~40 nM de concentración final. Las placas se mezclaron en un agitador orbital durante 10 segundos y se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos. Para terminar el ensayo se añadió el reactivo de unión a IMAP (Molecular Devices código: R7207) (60 µl de un 1 en dilución 400 en tampón de unión del kit de suspensión madre). Las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. La relación de FP entre luz paralela y perpendicular se midió usando un lector de placas Analyst™ (de Molecular Devices Ltd.). Para las curvas de inhibición, se ensayaron 11 concentraciones (0,5 nM - 30 µM) de cada compuesto; se ensayaron compuestos más potentes sobre intervalos inferiores de concentración (las concentraciones de ensayo estaban generalmente entre 30 µM y 50 fM). Las curvas se analizaron usando ActivityBase y XLfit (ID Business Solutions Limited). Los resultados se expresaron en valores pCI_{50}.

121

Para un inhibidor de PDE4 dado, los valores de la inhibición de PDE4B (o PDE4D) medidos usando los ensayos SPA y FP pueden diferenciarse ligeramente. Sin embargo, en un análisis de regresión de 100 compuestos de ensayo, se ha descubierto que los valores pCI_{50} de la inhibición medidos usando los ensayos SPA y FP generalmente concuerdan con las unidades 0,5 logarítmicas para PDE4B y PDE4D (coeficiente de regresión lineal 0,966 para PDE4B y 0,971 para PDE4D; David R- Mobbs y col, "Comparison of the IMAP Fluorescence Polarisation Assay with the Scintillation Proximity Assay for Phosphodiesterase Activity", póster presentado en 2003 Molecular Devices UK & Europe User Meeting, 2 de octubre de 2003, Down Hall, Harlow, Essex, Reino Unido).

Los ejemplos de compuestos de la invención descritos anteriormente inhiben la actividad catalítica en la enzima PDE4B (recombinante humana) con valores pCI_{50} en el intervalo de 6,0-11,7. Los datos biológicos obtenidos para algunos de los Ejemplos (actividad inhibidora de PDE4B y PDE5) son como se muestran a continuación:

Ejemplo Nº	pCI_{50} medio de PDE4B	pCI_{50} medio de PDE5
27	8,4	4,8
70	7,3	5,0
92	7,7	<4,5
125	6,6	5,5
265	11,3	5,2
307	10,5	<4,6

124

309	10,1	<4,9
312	9,4	<4,5
369	9,5	5,1
380	11,4	<7,0
399	>11,6	5,6
400	11,0	<5,0
408	11,4	4,9
446	11,3	<4,5
457	11,0	<5,5
502	8,9	<5
546	10,7	4,7

4. Emesis:

Muchos inhibidores de PDE4 conocidos causan emesis y/o nauseas en mayor o menor alcance (por ejemplo, véase Z. Huang y col., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5, 432-438, véanse especialmente las páginas 433-434 y las referencias citadas en este documento). Por lo tanto, sería preferible, aunque no esencial, que un compuesto inhibidor de PDE4 de la invención cause sólo efectos secundarios eméticos limitados o manejables. Los efectos secundarios eméticos pueden medirse, por ejemplo, por el potencial emetogénico del compuesto cuando se administra a hurones, por ejemplo uno puede medir el período de aparición, alcance, frecuencia y/o duración de los vómitos y/o del retorcimiento de dolor en hurones después de la administración oral o parenteral del compuesto. Véase por ejemplo A. Robichaud y col., "Emesis induced by inhibitors of PDE IV in the ferret" *Neuropharmacology*, 1999, 39, 289-297, errata *Neuropharmacology* 2001, 40, 465-465.

EJEMPLOS

En esta sección, "intermedios" representa la síntesis de compuestos intermedios destinados para uso en la síntesis de los "Ejemplos".

Abreviaturas usadas en este documento:

HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
RMN	resonancia magnética nuclear
CL/EM	cromatografía líquida/espectroscopia de masas
CCF	cromatografía de capa fina
EFS	columna de extracción de fase sólida. A menos que se especifique otra cosa, la fase sólida será gel de sílice. C18 EFS se refiere a columnas EFS de fase inversa (por ejemplo, columnas Varian Bond Elut C18). EFS de aminopropilo se refiere a una columna EFS de sílice con residuos de aminopropilo inmovilizados sobre la fase sólida (por ejemplo columnas IST Isolute™). Se cree que los compuestos aislados por EFS son bases libres.
SCX	columna de extracción de fase sólida (EFS) con restos de ácido bencenosulfónico inmovilizados sobre la fase sólida (por ejemplo columnas IST Isolute™). Cuando se eluye con amoniaco/metanol, se cree que los compuestos aislados por SCX son bases libres.

Detalles experimentales generales

CL/EM (Cromatografía Líquida/Espectroscopia de Masas)

Espectrómetro de masas Waters ZQ que funciona en modo de electronebulización de iones positivos, intervalo de masas de 100-1000 uma.

Longitud de onda de UV: 215-330 nm

Columna: DI de 3,3 cm x 4,6 mm, 3 µm ABZ+PLUS

Caudal: 3 ml/min

Volumen de Inyección: 5 µl

Disolvente A: acetonitrilo al 95% + ácido fórmico al 0,05%

Disolvente B: ácido fórmico al 0,1% + acetato amónico 10 mM

Gradiente: Se usan mezclas de Disolvente A y Disolvente B de acuerdo con los siguientes perfiles de gradiente (expresados como % de Disolvente A en la mezcla): A al 0%/0,7 min, A al 0-100%/3,5 min, A al 100%/1,1 min, A al 100-0%/0,2 min.

Columna de HPLC preparativa automática dirigida a masas, condiciones y eluyente

Procedimiento A

La columna preparativa usada fue una Supelcosil ABZplus (diámetro interno de 10 cm x 2,12 cm; tamaño de partícula 5 µm).

Longitud de onda de detección de UV: 200-320 nm

Caudal: 20 ml/min

Volumen de Inyección: 0,5 ml

Disolvente A: ácido fórmico al 0,1%

Disolvente B: acetonitrilo al 95% + ácido fórmico al 0,05%

Sistemas de gradiente: se usan mezclas de Disolvente A y Disolvente B de acuerdo con una elección de 5 perfiles genéricos de gradiente (expresados como % de Disolvente B en la mezcla), que varían de un comienzo del 0 al 50% del Disolvente B, finalizando todos al 100% del Disolvente B para garantizar la elución total. Se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres, a menos que los grupos R^1 o R^3 contengan

restos básicos, en cuyo caso pueden formarse sales formiato.

Columna de HPLC preparativa automática dirigida a Masas, condiciones y Eluyente

Procedimiento B

La columna preparativa usada fue una Supelcosil ABZplus (diámetro interno de 10 cm x 2,12 cm; tamaño de partícula 5 µm).

Longitud de onda de detección de UV: 200-320 nm

Caudal: 20 ml/min

Volumen de Inyección: 0,5 ml

Disolvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,1%

Disolvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1%

Sistemas de gradiente: se usan mezclas de Disolvente A y Disolvente B de acuerdo con la elección de 5 perfiles genéricos de gradiente (expresados como % de Disolvente B en la mezcla), que varían de un comienzo del 0 al 50%, de Disolvente B, finalizando todos al 100% de Disolvente B para garantizar la elución total. Se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales trifluoroacetato.

Columna de HPLC preparativa automática dirigida a masas, condiciones y Eluyente

Procedimiento C

Es idéntico al procedimiento A. Después de la purificación pero antes de la retirada del disolvente al producto que contiene fracciones se le añade un exceso (entre unas gotas y 0,5 ml) de ácido clorhídrico diluido.

Se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales clorhidrato.

Aislamiento del producto por filtración directamente de la mezcla de reacción

Se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento a partir de reacciones que implican el desplazamiento de un intermedio de 4-cloroquinolina con un amaina de fórmula R^1R^2NH son sales clorhidrato.

'Sinterización hidrófoba'

Se refiere a un medio de filtro Whatman PTFE (sinterización), tamaño del poro 5,0 µm, establecido en un tubo de polipropileno.

Cartucho Oasis

Se refiere a un cartucho de extracción de fase líquida HLB Oasis™.

Evaporación de las fracciones de producto después de la purificación

La referencia a cromatografía en columna, la purificación por EFS y HPLC preparativa incluyen evaporación a sequedad del producto que contiene las fracciones mediante un procedimiento apropiado.

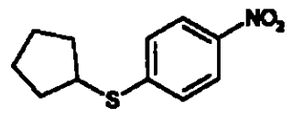
Soluciones de amoniaco acuoso

'Amoniaco 880' y 'amoniaco 0,880' se refieren a amoniaco acuoso concentrado (gravedad específica 0,880).

Intermedios y ejemplos

Todos los reactivos no detallados a continuación están disponibles en el mercado a partir de proveedores establecidos tales como Sigma-Aldrich.

Intermedio 1. 1-(Ciclopentiltio)-4-nitrobenceno

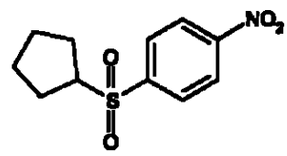


Se disolvió ciclopentanotiol (1,0 g) (disponible en Aldrich) en acetonitrilo

(10 ml) y se le añadió carbonato potásico (1,35 g). Después de 5 min, se añadió 1-fluoro-4-nitrobenceno (1,38 g) (disponible en Aldrich) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 M (20 ml), agua (20 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (20 ml). La fase orgánica se separó y el disolvente se evaporó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (0,7 g).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,12 (2H, m), 7,33 (2H, m), 3,75 (1H, m), 2,19 (2H, m), 1,87-1,62 (6H, m).

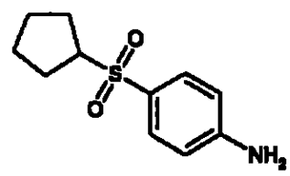
Intermedio 2. 1-(Ciclopentilsulfonil)-4-nitrobenceno



El Intermedio 1 (0,7 g) se disolvió en metanol (20 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de oxona (1,93 g) en agua (20 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano, las fases se separaron (sinterización hidrófoba) y la fase orgánica se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que se cristalizó en reposo (0,79 g).

CL/EM R_t 3,05 min, *m/z* 273 [MNH_4^+]

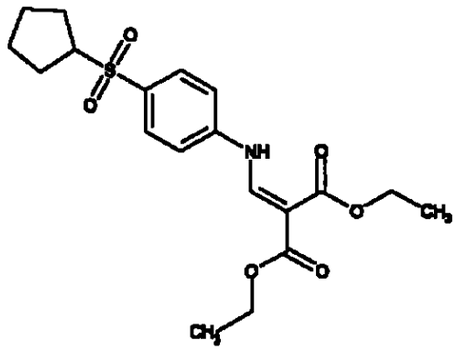
Intermedio 3. 4-(Ciclopentilsulfonil)anilina



El Intermedio 2 (13,1 g) se disolvió en ácido acético (150 ml) y se hidrogenó sobre paladio en carbono activado (1,6 g) con agitación durante una noche. La mezcla se filtró con la ayuda de un filtro de Celite y el filtrado se evaporó, dando un aceite amarillo/verde. El aceite se recogió en metanol y un precipitado insoluble se retiró por filtración; el filtrado se evaporó al vacío, dando un sólido amarillo. La trituración con éter y la filtración dieron el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (8,1 g).

CL/EM R_t 2,5 min, *m/z* 243 [MNH_4^+]

Intermedio 4. ({[4-Ciclopentilsulfonil)fenil]amino}metiliden)propanodioato de dietilo

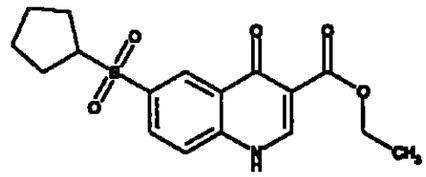


El Intermedio 3 (10,8 g) (*Helvetica Chimica Acta* 1983, **66 (4)**, 1046-52) y (etoximetilen)malonato de dietilo (11,4 g) (disponible en Aldrich) se calentaron a 130°C durante 2 h. Después de enfriar, el aceite pardo se rayó alrededor del borde del matraz, lo que provocó que el aceite se solidificase. La trituración con metanol dio un sólido beige que se retiró por filtración dando el compuesto del título (12,3 g). El filtrado se evaporó al vacío, dando un aceite pardo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/ciclohexano seguido de acetato de etilo al 10%/ciclohexano, dio un sólido

naranja; la trituración con metanol y la filtración dieron el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,5 g; rendimiento total de 14,8 g).

CL/EM R_t 3,27 *m/z* 396 [MH^+]

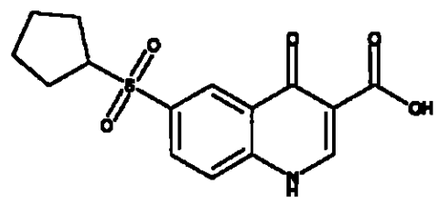
Intermedio 5. 6-(Ciclopentilsulfonil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo



El Intermedio 4 (14,7 g) se disolvió en difeniléter (150 mg) y la solución se calentó a 250°C durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con ciclohexano y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con más ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido beige (10,9 g).

CL/EM R_t 2,46 min *m/z* 350 [MH^+]

Intermedio 6. Ácido 6-(ciclopentilsulfonil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

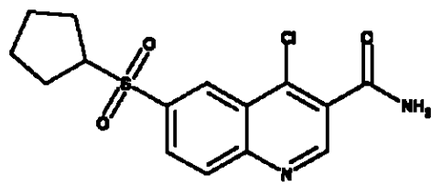


El Intermedio 5 (10,9 g) se disolvió en etanol (100 ml) e hidróxido sódico 2 M (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a entre

pH 5 y pH 6 lo que provocó que se formase un precipitado. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío durante una noche, dando el compuesto del título en forma de un sólido beige (9,47 g).

CL/EM R_t 2,65 min *m/z* 322 [MH^+]

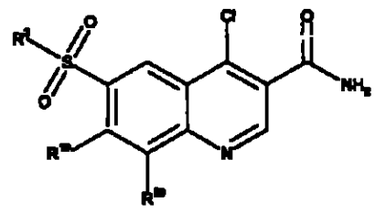
Intermedio 7. 4-Cloro-6-(ciclopentilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



El Intermedio 6 (1,43 g) se suspendió el cloruro de tionilo (20 ml) y se le añadió *N,N*-dimetilformamida (5 gotas). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, el cloruro de tionilo se evaporó al vacío y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno. Al sólido amarillo se le añadió gota a gota amoniaco 0,880 (25 ml) (precaución: exotermia) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, dando el compuesto del título (0,71 g).

CL/EM Rt 2,47 min *m/z* 339 [MH^+]

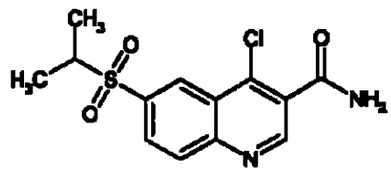
De forma similar, se prepararon los siguientes:



131

Intermedio Nº	R^3-	$R^{4'}$-	$R^{4''}$-	Material de partida/fuente	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
Intermedio 8	Ph-	H-	H-	4-(fenilsulfonil)anilina / Maybridge	347	2,58
Intermedio 9	Me-	H-	H-	4-(metilsulfonil)anilina / Salor	285	2,00
Intermedio 16	Ph-	H-	Me-	Intermedio 15	361	2,78
Intermedio 17	Me-	Me-	H-	1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno / Aldrich	299	2,19
Intermedio 95	tBu-	H-	H-	4-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]anilina / Helvetica Chimica Acta (1983), 66 (4), 1046-52	327	2,40

Intermedio 30. 4-Cloro-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

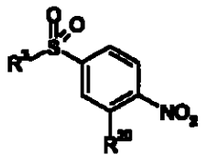


Esto se fabricó de la misma manera que el Intermedio 7 partiendo de 4-[(1-metiletil)sulfonil]anilina (*Helvetica Chimica Acta* (1983), 66 (4), 1046-52).

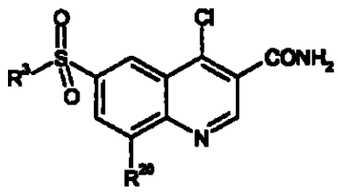
EMCL Rt 2,27 min *m/z* 313 [MH^+]

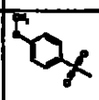
Los siguientes también se fabricaron de la misma manera que el Intermedio 7, con la condición de que los intermedios de fórmula

134



se prepararon a partir del 4-fluoronitrobenceno apropiado de una manera similar al Intermedio 15:

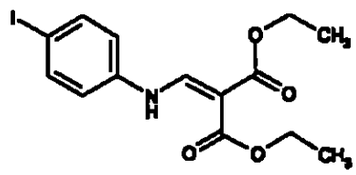


Intermedio Nº	R^3SO_2-	R^{20}-	Compuest. nitroarilo de partida / proveedor	Ácido sulfínico de partida / proveedor	EMCL MH+	EMCL R_t (min)
Intermedio 31		H-	4-fluoronitrobenceno / Aldrich	4-(metiloxi)bencenosulfinato sódico / documento WO 9830566 A1	379	2,72
Intermedio 32		Me-	5-fluoro-2-nitrotolueno / Aldrich	4-(metiloxi)bencenosulfinato sódico / documento WO	391	2,91

137

				9830566 A1		
Intermedio 34		Me-	5-fluoro-2-nitrotolueno / Aldrich	4-metilbencenosulfinato sódico / Aldrich	375	2,93
Intermedio 33	$MeSO_2^-$	Me-	5-fluoro-2-nitrotolueno / Aldrich	Sal sódica del ácido metanosulfínico / Lancaster	299	2,12
Intermedio 50	$MeSO_2^-$	MeO-	4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno / Maybridge	Sal sódica del ácido metanosulfínico / Lancaster	315	1,99

Intermedio 10. {[(4-Yodofenil)amino]metiliden}propanodioato de dietilo



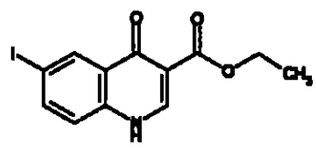
Una mezcla de 4-yodoanilina (208 g) (disponible en Aldrich) y (etoximetilen)malonato de dietilo (210 ml) (disponible en Aldrich) se calentó a aproximadamente 60°C, tras lo cual la mezcla se hizo sólida. El calentamiento se continuó a 100°C y después la mezcla se retiró del calentamiento y se disolvió. El calentamiento se continuó a 100°C durante 1 h y el sólido se recogió, se lavó con ciclohexano (1 l) y etanol (2 x 500 ml) y se secó al vacío a 40°C durante una noche, dando el compuesto del título en forma de un sólido

136

blanco (356 g).

CL/EM R_t 3,57 *m/z* 390 [MH^+]

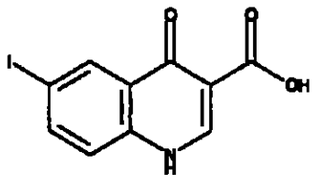
Intermedio 11. 6-Yodo-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo



Se calentó a temperatura de reflujo éter de difenilo (175ml) y se le añadió gradualmente el Intermedio 10 bajo un condensador de aire. Una vez que se había añadido todo el reactivo, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min más. Después, la mezcla se enfrió y se le añadió 2-metilpentano (200 ml). El sólido formado se recogió por filtración, dando el compuesto del título (24,6 g).

^{1}H RMN (DMSO) δ 8,58 (1H, s), 8,42 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 4,21 (2H, c), 1,28 (3H, t).

Intermedio 12. Ácido 6-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

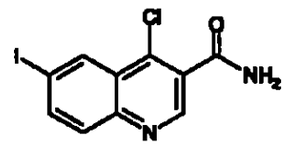


Se disolvió hidróxido sódico (9,8 g) en agua (61 ml) y se le añadió etanol (30 ml). La solución resultante se añadió al Intermedio 11 y la mezcla se calentó a reflujo durante 60 min con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido clorhídrico concentrado, dando un precipitado blanco. Después de agitar durante 16 h, el precipitado se retiró por filtración, se lavó

con agua y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,15 g).

CL/EM R_t 3,01 min *m/z* 316 [MH^+]

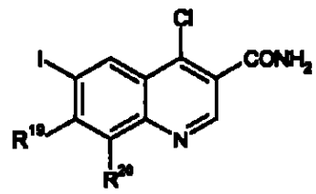
Intermedio 13. 4-Cloro-6-yodo-3-quinolincarboxamida



El Intermedio 12 (8,1 g) se añadió en porciones a cloruro de tionilo agitado (60 ml). Se añadió *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 1,75 h. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 ml). El sólido amarillo pálido resultante se añadió en porciones a amoniaco 0,880 agitado (250 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 60ºC durante 16 h, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,94 g).

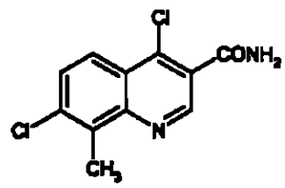
CL/EM R_t 2,72 min *m/z* 332 [MH^+]

Lo siguiente se fabricó de la misma manera que el Intermedio 13:



Intermedio Nº	R''-	R'''-	Material de partida	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
Intermedio 48	H-	Me-	4-yodo-2-metilanilina / Aldrich	347	3,06
Intermedio 49	H-	Cl-	2-cloro-4-yodoanilina / Avocado	367	2,99
Intermedio 72	H-	Et-	Intermedio 73	361	3,22
Intermedio 87	H-	F-	2-Fluoro-4-yodo-anilina / Aldrich	352	2,65
Intermedio 67	Cl-	H-	a partir de 3-cloro-4-yodoanilina / Aldrich	367	3,07

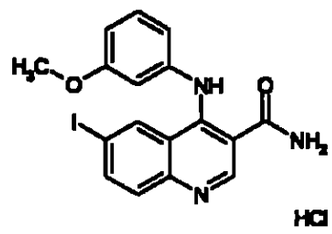
Intermedio 68. 4,7-Dicloro-8-metil-3-quinolincarboxamida



El Intermedio 68 se preparó a partir de 2-metil-3-cloroanilina (Aldrich) de manera similar al Intermedio 13.

CL/EM R_t 3,0 min *m/z* 255 [MH^+]

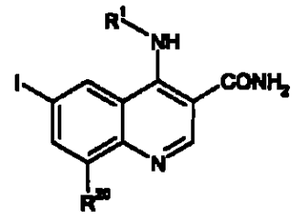
Intermedio 14. Clorhidrato de 6-yodo-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

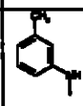


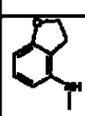
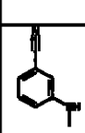
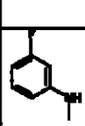
El Intermedio 13 (5,0 g) se disolvió en etanol (60 ml), se le añadió 3-metoxianilina (3,37 ml) (disponible en Aldrich) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con éter, dando el compuesto del título.

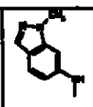
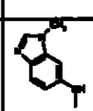
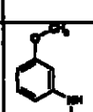
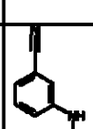
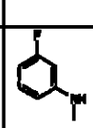
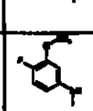
CL/EM R_t 2,59 min *m/z* 420 [MH^+]

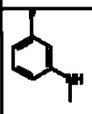
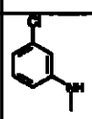
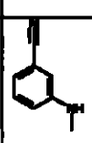
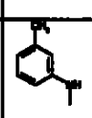
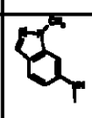
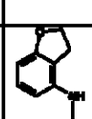
Lo siguiente se fabricó de la misma manera que el Intermedio 14, usando acetonitrilo como disolvente:

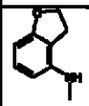
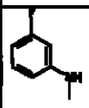
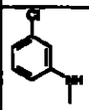
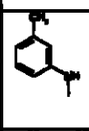
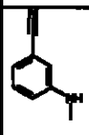
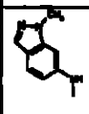


Intermedio Nº	R^1NH -	R^{20}-	Material de partida	Amina / fuente	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
Intermedio 38 HCl		Cl-	Intermedio 49	3-metilanilina / Aldrich	438	3,56
Intermedio 35 HCl		Me-	Intermedio 48	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	452	2,78

Intermedio 36 HCl		Me-	Intermedio 48	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *Journal of Heterocyclic Chemistry* (1980), 17 (6), 1333-5	446	2,81
Intermedio 39 HCl		Cl-	Intermedio 49	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	472	3,29
Intermedio 40 HCl		Cl-	Intermedio 49	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *Journal of Heterocyclic Chemistry* (1980), 17 (6), 1333-5	466	3,35
Intermedio 41 HCl		Cl-	Intermedio 49	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	449	3,19
Intermedio 42 HCl		Cl-	Intermedio 49	3-fluoroanilina / Aldrich	442	3,40

Intermedio 43 HCl		Cl-	Intermedio 49	clorhidrato de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina / *Synthetic Communications* (1996), **26** (13), 2443-2447	477	3,05
Intermedio 44 HCl		Me-	Intermedio 48	1-metil-1*H*-bencimidazol-6-amina / *Heterocycles* (1991), **32** (5), 1003-12	458	2,03
Intermedio 45 HCl		Me-	Intermedio 48	3-metoxianilina / Aldrich	434	2,75
Intermedio 46 HCl		Me-	Intermedio 48	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	429	2,93
Intermedio 61 HCl		Me-	Intermedio 48	3-fluoroanilina / Aldrich	422	3,02
Intermedio 74 HCl		Et-	Intermedio 72	4-fluoro-3-metoxianilina /	486	2,92

				Apollo-Chem		
Intermedio 75 HCl		Et-	Intermedio 72	3-fluoroanilina / Aldrich	436	3,24
Intermedio 76 HCl		Et-	Intermedio 72	3-cloroanilina / Aldrich	452	3,44
Intermedio 77 HCl		Et-	Intermedio 72	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	443	3,12
Intermedio 78 HCl		Et-	Intermedio 72	3-metilanilina / Aldrich	432	3,15
Intermedio 79 HCl		Et-	Intermedio 72	clorhidrato de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina / *Synthetic Communications* (1996), **26** (13), 2443-2447	472	2,8
Intermedio 80 HCl		Et-	Intermedio 72	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *Journal of Heterocyclic Chemistry*	460	2,97

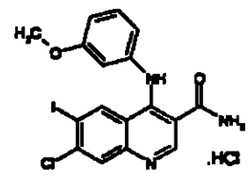
				(1980), **17** (6), 1333-5		
Intermedio 88 HCl		F-	Intermedio 87	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *Journal of Heterocyclic Chemistry* (1980)	450	3,06
Intermedio 89 HCl		F-	Intermedio 87	3-fluoroanilina / Aldrich	426	3,11
Intermedio 90 HCl		F-	Intermedio 87	3-cloroanilina / Aldrich	442	3,19
Intermedio 91 HCl		F-	Intermedio 87	3-metilanilina / Aldrich	422	3,15
Intermedio 92 HCl		F-	Intermedio 87	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	433	2,88
Intermedio 93 HCl		F-	Intermedio 87	clorhidrato de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina / *Synthetic Communications* (1996), **26**	462	2,87

142

				(13), 2443-2447		
Intermedio 94 HCl		F-	Intermedio 87	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	456	3,11

(a) Forma de sal: HCl = clorhidrato

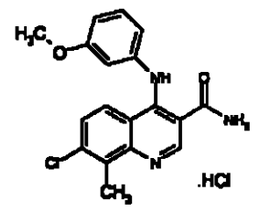
Intermedio 63. Clorhidrato de 7-cloro-6-yodo-4-{[3-(metoxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida



El Intermedio 63 se preparó a partir del Intermedio 67 de una manera similar al Intermedio 14, usando acetonitrilo como disolvente.

CL/EM R_t 3,15 min *m/z* 452 [MH^+]

Intermedio 66. Clorhidrato de 7-cloro-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida



El Intermedio 66 se preparó a partir del Intermedio 68 usando 3-metoxianilina de una manera similar al Intermedio 14.

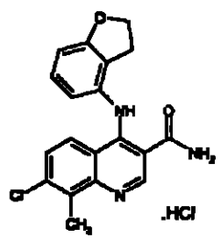
CL/EM R_t 2,80 min *m/z* 342 [MH^+]

Intermedio 104. Clorhidrato de 7-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-

145

143

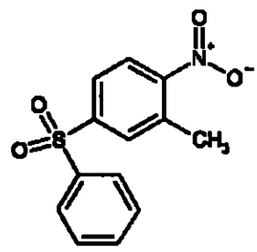
8-metil-3-quinolincarboxamida



El Intermedio 104 se preparó a partir del Intermedio 68 usando 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina de una manera similar al Intermedio 14, usando acetonitrilo como disolvente.

CL/EM R_t 2,80 min *m/z* 354 [MH^+]

Intermedio 15. 3-Metil-4-nitrofenil fenil sulfona

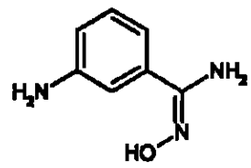


Se calentaron 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenceno (2,6 g) (disponible en Aldrich) y bencenosulfinato sódico (3,0 g) (disponible en Aldrich) en *N,N*-dimetilacetamida (40 ml) a 50°C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró, el filtrado se recogió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con ciclohexano y el precipitado resultante se recogió por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,5 g).

CL/EM R_t 3,22 min *m/z* 295 [MNH_4^+]

Intermedio 18. 3-Amino-*N*-hidroxibencenocarboximidamida

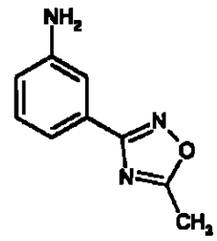
146



A una solución agitada de 3-aminobenzonitrilo (4,0 g) (disponible en Aldrich) en etanol (100 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (4,7 g) y carbonato potásico (14,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró con la ayuda de un filtro 'hyflo', el residuo se lavó con etanol y los filtrados se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (5,3 g).

CCF SiO_2 (acetato de etilo) R_f = 0,34

Intermedio 19. 3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina



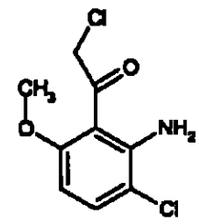
A una solución agitada del Intermedio 18 (5,3 g) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se le añadieron tamices moleculares 4Å, seguido de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral; 1,5 g) y la mezcla se calentó a 65ºC durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de metilo (2,8 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a 20ºC, la mezcla se añadió a agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por

145

cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,0 g).

CCF SiO_2 (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,22

Intermedio 20. 1-[2-Amino-3-cloro-6-(metiloxi)fenil]-2-cloroetanona

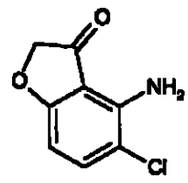


Se añadió tricloruro de boro (25 g) a diclorometano seco (250 ml) a 0°C y la solución resultante se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-5-(metiloxi)anilina (30,6 g) (disponible en Pfaltz Bauer) en diclorometano (100 ml) durante 15 min, dando una mezcla roja oscura/negra que se agitó durante 20 min a 0°C. Se añadió cloroacetonitrilo (29,5 ml), seguido de la adición en porciones de cloruro de aluminio (28,4 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió en un baño de agua/hielo y se le añadió ácido clorhídrico 2 M, seguido de ácido clorhídrico 5 M (200 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después se calentó a 80°C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando el cromatografía sobre gel de sílice en forma de un sólido caqui oscuro (57,8 g).

CCF SiO_2 (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,52

148

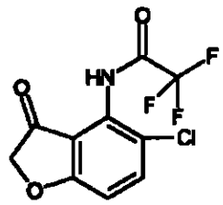
Intermedio 21. 4-Amino-5-cloro-1-benzofuran-3(2*H*)-ona



A una solución agitada de cloruro de aluminio (77,6 g) en diclorometano seco (30 ml) se le añadió gota a gota una solución del Intermedio 20 (45 g) en diclorometano (250 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se descompuso mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 M, después se le añadieron metanol y diclorometano y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol en ebullición y se le añadió un exceso de trietilamina. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se absorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 20% al 50% en ciclohexano dio el compuesto del título en forma de un sólido naranja/pardo (46,9 g).

CCF SiO_2 (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,66

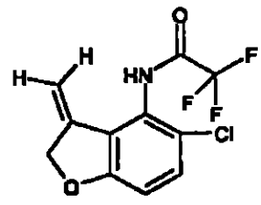
Intermedio 22. *N*-(5-Cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



A una solución agitada del Intermedio 21 (2 g) en diclorometano (35 ml) a 0°C se le añadieron trietilamina (2,1 ml) y anhídrido trifluoroacético (2,1 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó mediante la adición gota a gota de agua, la fase orgánica se lavó con agua y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en ciclohexano, dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo brillante/naranja (1,0 g).

CCF SiO_2 (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,69

Intermedio 23. *N*-(5-Cloro-3-metiliden-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

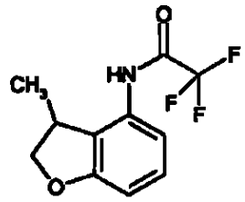


A una mezcla de *terc*-butóxido potásico (2,0 g) en yoduro de metiltrifenilfosfonio (7,1 g) se le añadió tolueno seco (70 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se calentó a reflujo

durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota una solución del Intermedio 22 (1,0 g) en tolueno (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro amónico. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando un aceite pardo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en ciclohexano, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (0,5 g).

CCF SiO_2 (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,50

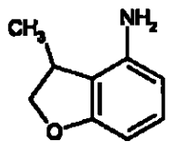
Intermedio 24. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(3-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)acetamida



Una solución del Intermedio 23 (0,10 g) en etanol (20 ml) se añadió a paladio al 10% sobre carbono (0,20 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 20 h. La mezcla se filtró con la ayuda de un filtro 'hyflo', se lavó con etanol y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,092 g).

CCF SiO_2 (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,53

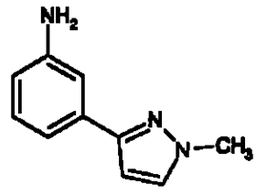
Intermedio 25. 3-Metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina



A una solución agitada del Intermedio 24 (0,087 g) en 2:2:1 de tetrahidrofurano:metanol:agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,149 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 47 h y después a 60°C durante 2,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,049 g).

CCF SiO_2 (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,69

Intermedio 26. 3-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)anilina

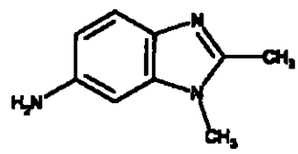


Una solución de 3-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)anilina (1,0 g) (disponible en Maybridge) en etanol (20 ml) se añadió a una suspensión hidrogenada previamente de paladio al 5% sobre carbono (0,5 g) en etanol (40 ml) La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró con la ayuda de un filtro 'hyflo' y la capa del filtro se lavó con etanol (50 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío, dando una goma parda. Esta goma se trató con una solución 2 M de carbonato sódico (100 ml) y

se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml); la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vació. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter dietílico, dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (0,5 g).

CCF SiO_2 (éter dietílico) R_f = 0,28

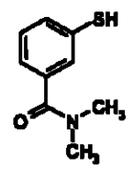
Intermedio 27. 1,2-Dimetil-1*H*-bencimidazol-6-amina



A una solución agitada de cloruro de estaño (II) dihidratado (4,7 g) en ácido clorhídrico concentrado (15 ml) se le añadió 1,2-dimetil-6-nitro-1*H*-bencimidazol (1 g) (*J. Chem. Soc.*, **1931**, 1143-1153) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se vertió en hielo y cloroformo y se hizo básica a pH 10 mediante la adición de una solución 10 M de hidróxido sódico. La mezcla se extrajo varias veces con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío, dando un sólido pardo. Éste se cristalizó en etanol, dando el compuesto del título.

CCF SiO_2 (90:10:1 de diclorometano:metanol:amoniaco 880) R_f 0,75.

Intermedio 28. 3-Mercapto-*N*,*N*-dimetilbenzamida

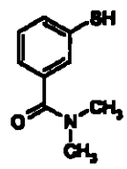


Se añadió yodo (1 g) a una solución agitada de cloruro de 3-

[(dimetilamino)carbonilbencenosulfonilo] (2 g) Borthwick *y col., J. Med. Chem.* **2002,** 45 (1), 1-18) y trifenilfosfina (8,4 g) en 1,4-dioxano a 0°C. La mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución de sulfito sódico (50 ml), se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml) y se lavó con una solución 2 N de hidróxido sódico (2 x 40 ml). Los extractos alcalinos se acidificaron y se extrajeron de nuevo en diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos se lavaron con agua (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,1 g).

CL/EM R_t 2,32 min, *m/z* 182 [MH^+]

Intermedio 28. 3-Mercapto-*N,N*-dimetilbenzamida (síntesis alternativa)



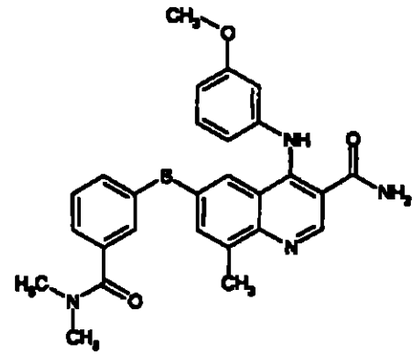
Una solución de 3,3'-ditio*bis*(*N,N*-dimetilbenzamida) (Ger. Offen. (1978), DE 2821410) (54,2 g) en 1,4-dioxano (400 ml) y agua (100 ml) se calentó a 35°C y se le añadió ácido clorhídrico concentrado. Se el añadió en porciones trifenilfosfina (55 g) durante 25 min manteniendo la temperatura por debajo de 42°C y después la mezcla se agitó a 40°C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a aproximadamente 200 ml y se repartió entre una solución acosa 2 N de hidróxido sódico (250 ml) y acetato de etilo (500 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (2 x 300 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Los extractos orgánicos de la fase acuosa ácida

152

se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó, dejando un sólido. El sólido se disolvió en acetato de etilo caliente (100 ml) y a la solución caliente se le añadió petrol 40-60 (160 ml). La solución se dejó enfriar y el sólido resultante se retiró por filtración, se lavó y se secó, dando el compuesto del título (28,4 g).

CL/EM R_t 2,24 min *m/z* 182 [MH^+]

Intermedio 29. 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}tio)-4-[(3-metoxifenil)amino]-8-metilquinolin-3-carboxamida



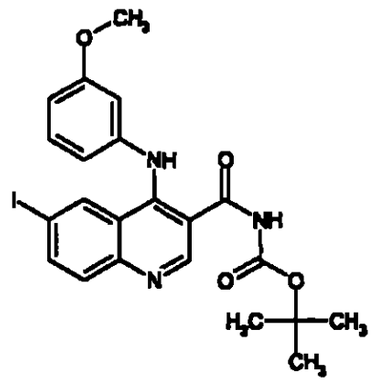
Una mezcla agitada del Intermedio 45 (0,5 g), del Intermedio 28 (0,392 g), yoduro cuproso (0,03 g) y carbonato potásico (0,38 g) en 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (7 ml) se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 40 ml). Los extractos se lavaron con agua (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El aceite residual se trituró con acetato de etilo (10 ml), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,263 g).

CL/EM R_t 2,67 min *m/z* 487 [MH^+]

Intermedio 37. [(6-yodo-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolin)carbonil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

5

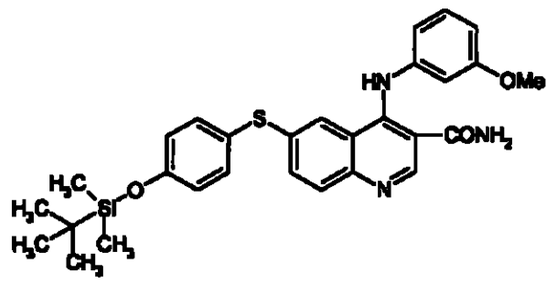
153



A una suspensión agitada del Intermedio 14 (6,93 g) en diclorometano (170 ml) se le añadió *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (2,42 g) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (18 g) (Aldrich). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, después se inactivó mediante la adición de ácido cítrico acuoso (200 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en éter dietílico, dando un sólido amarillo que se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (3 x 15 ml) y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (6,6 g).

CL/EM R_t 3,59 min *m/z* 520 [MH^+]

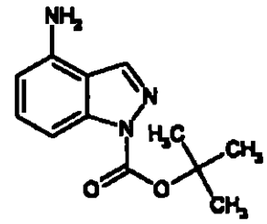
Intermedio 47. 6-[(4-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]fenil)tio]-4-[(3-metoxifenil)amino]quinolin-3-carboxamida



Una mezcla agitada del Intermedio 37 (0,8 g) y 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]bencenotiol (0,74 g, documento EP465802A1), con (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina) (0,05 g), *terc*-butóxido potásico (0,26 g) y *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,08 g) en tolueno (30 ml) se calentó a 106°C durante 18 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con una solución de carbonato sódico (30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/éter dietílico (7:3) como eluyente. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (0,38 g).

CL/EM R_t 3,9 min *m/z* 532 [MH^+]

Intermedio 51. 4-Amino-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 4-nitro-1*H*-indazol (1,57 g, *Journal of Heterocyclic*

155

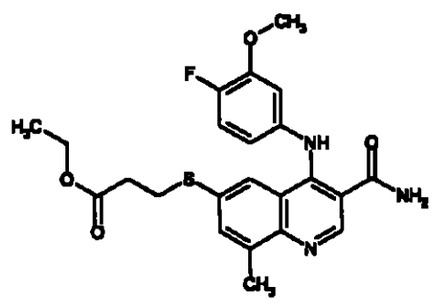
Chemistry 1979, **16 (8)**, 1599-603) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,33 g) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (0,059 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se concentró al vacío, dejando un sólido pardo que se purificó por EFS, eluyendo secuencialmente con diclorometano y éter dietílico, dando 4-nitro-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido amarillo (1,9 g).

CL/EM R_t 3,26 min *m/z* 263 [MH^+]

El 4-nitro-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,2 g) se disolvió en etanol (150 ml) y se agitó con paladio al 10% sobre carbono (0,24 g) en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera de presión) durante 18 h. La solución se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo-naranja (1,03 g).

CL/EM R_t 2,36 min *m/z* 234 [MH^+]

Intermedio 52. 3-[(3-(Aminocarbonil)-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-quinolinil)tio]propanoato de etilo



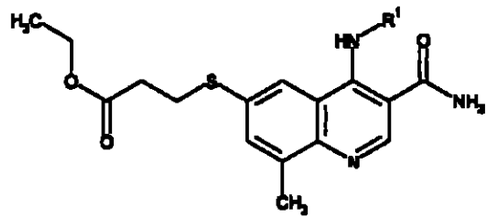
Una mezcla que contenía el intermedio 35 (1,4 g), 3-mercaptopropionato de etilo (0,74 g, disponible en Aldrich), *terc*-butóxido potásico (0,64 g), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,26 g) y (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina) (0,15 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y

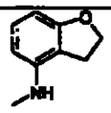
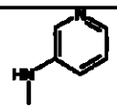
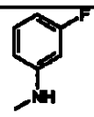
156

se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 18 h. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en metanol. Éste se purificó por cromatografía sobre una columna EFS eluyendo con metanol y una solución de amoniaco en metanol, dando el compuesto del título en forma de una espuma parda (1,06 g).

CL/EM R_t 2,69 min *m/z* 458 [MH^+]

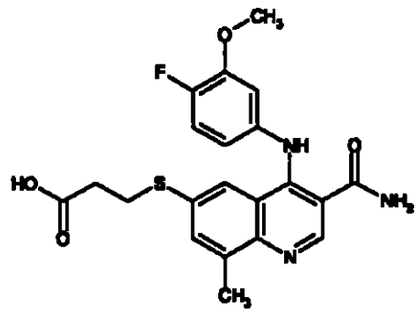
De forma similar, se prepararon los siguientes:



Intermedio Nº	R^1NH-	Material de partida	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
Intermedio 57		Intermedio 36	452	2,67
Intermedio 58		Intermedio 62	411	2,36
Intermedio 103		Intermedio 61	428	2,86

Intermedio 53. Ácido 3-[(3-(aminocarbonil)-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-quinolinil)tio]propanoico

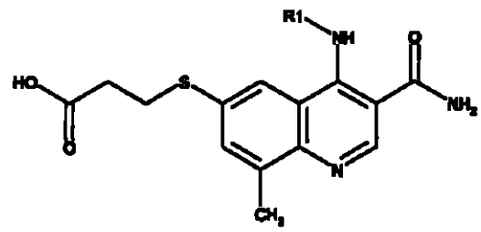
15

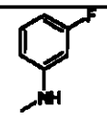


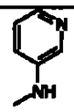
Una solución del Intermedio 52 (0,95 g) en etanol (10 ml) se trató con hidróxido sódico 2 M (10 ml) y la solución resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico 2M a pH 4. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido naranja (0,8 g).

CL/EM R_t 2,3 min *m/z* 430 [MH^+]

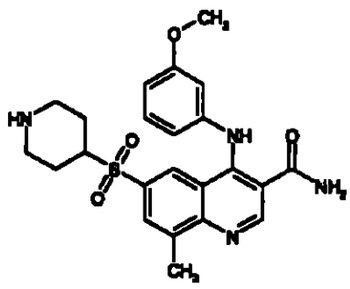
De forma similar, se prepararon los siguientes:



Intermedio Nº	R^1NH-	Material de partida	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
Intermedio 59		Intermedio 103	400	2,39

Intermedio 60		Intermedio 58	383	2,10

Intermedio 54. Trifluoroacetato de 4-[(3-(metiloxi)fenil]amino)-6-(4-piperidinilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

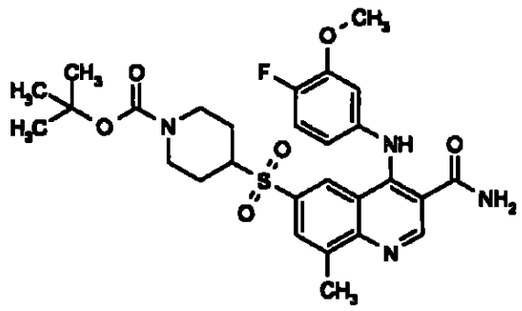


A una mezcla que contenía el Ejemplo 377 (0,64 g) en anisol (9 ml) se le añadió una solución de ácido trifluoroacético al 95% en agua (16 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 20 ml), se trituró con acetato de etilo y se filtró, dando un sólido amarillo. Este residuo se trituró de nuevo con acetato de etilo y se filtró, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,570 g).

CL/EM R_t 1,94 min *m/z* 455 [MH^+]

Intermedio 55. 4-[(3-Aminocarbonil)-4-[(4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino)-8-metil-6-quinolinil)sulfonil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

159



A una solución del Intermedio 35 (1,0 g) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,89 g, documento US5317025A), *terc*-butóxido potásico (0,46 g), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,19 g) y (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina) (0,11 g). La mezcla se calentó a 100ºC durante 3 h, se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por EFS (eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 5% en cloroformo), dando el intermedio 4-[(3-(aminocarbonil)-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-quinolinil)tio]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido amarillo (1,1 g). Este sulfuro se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) y se le añadió en porciones oxona (5,15 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de una solución 1 m de sulfito sódico (500 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo (2 x 200 ml) y las fases orgánicas se lavaron con una solución al 10% de cloruro de litio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,71 g) después de la trituración con éter.

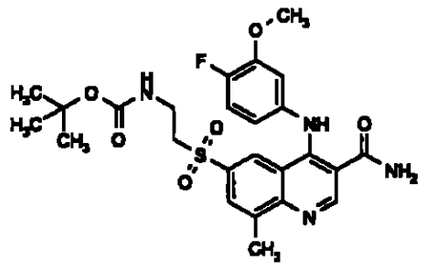
162

160

CL/EM R_t 3,04 min *m/z* 573 [MH^+]

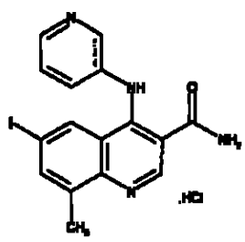
Se preparó de forma similar a partir del Intermedio 35 y (2-mercaptoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (disponible en Aldrich):

Intermedio 56. {2-[(3-(Aminocarbonil)-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-quinolinil)sulfonil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



CL/EM R_t 2,79 min *m/z* 533 [MH^+]

Intermedio 62. Clorhidrato de 6-yodo-8-metil-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida



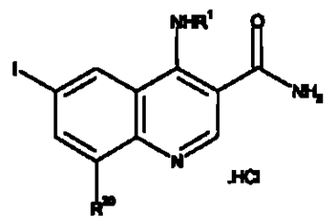
A una solución del Intermedio 48 (1,1 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadieron 3-aminopiridina (0,8 g, disponible en Aldrich) y clorhidrato de piridina (0,7 g, disponible en Aldrich). La mezcla se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 días. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trituró con metanol y el precipitado se retiró por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo (0,9 g).

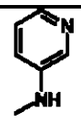
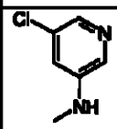
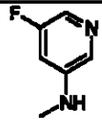
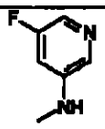
CL/EM R_t 2,32 min *m/z* 405 [MH^+]

163

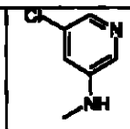
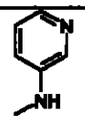
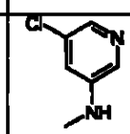
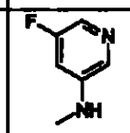
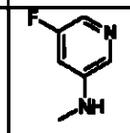
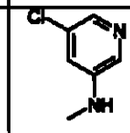
161

De forma similar se prepararon los siguientes:

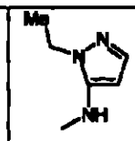
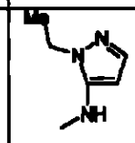


Intermedio Nº (a) (b)	R^1NH-	R^{2a}-	Material de partida	Amina / proveedor	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
Intermedio 81 HCl		Et-	Intermedio 72	3-piridinamina / Aldrich	419	2,52
Intermedio 82 HCl		Et-	Intermedio 72	5-cloro-3-piridinamina / Synchem OHG	453	3,19
Intermedio 83 HCl		Et-	Intermedio 72	5-fluoro-3-piridinamina / Synchem OHG	437	2,93
Intermedio 84 HCl		F-	Intermedio 87	5-fluoro-3-piridinamina / Synchem OHG	427	2,6

764

Intermedio 85 HCl		F-	Intermedio 87	5-cloro-3-piridinamina / Synchem OHG	443	2,88
Intermedio 86 HCl		F-	Intermedio 87	3-piridinamina / Aldrich	409	2,27
96 HCl		Cl-	Intermedio 49	3-piridinamina / Aldrich	425	2,52
97 HCl		Me-	Intermedio 48	5-cloro-3-piridinamina / Synchem OHG	439	2,95
98 HCl		Me-	Intermedio 48	5-fluoro-3-piridinamina / Synchem OHG	423	2,65
99 HCl		Cl-	Intermedio 49	5-fluoro-3-piridinamina / Synchem OHG	443	2,91
100 HCl		Cl-	Intermedio 49	5-cloro-3-piridinamina / Synchem OHG	459	2,94

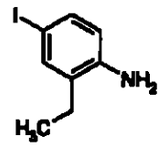
163

101 HCl		Me-	Intermedio 48	1-etil-1*H*-pirazol-5-amina / Aldrich	422	2,58
102 HCl		Cl-	Intermedio 49	1-etil-1*H*-pirazol-5-amina / Aldrich	442	2,86

(a) Formas de sal HCl = clorhidrato

(b) Todos los productos aislados por trituración con acetonitrilo y filtración.

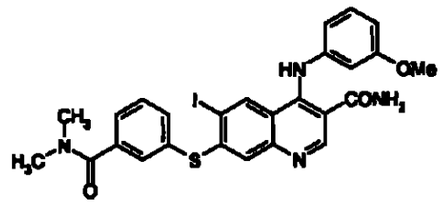
Intermedio 73: 2-Etil-4-yodoanilina



A una solución agitada de 2-etilanilina (1,88 g, disponible en Aldrich) y acetato sódico (1,27 g) en ácido acético (20 ml) se le añadió monocloruro de yodo (1 ml, disponible en Aldrich). La mezcla se agitó a 20°C durante 90 min y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se secó usando una sinterización hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por EFS C18 eluyendo con acetonitrilo al 20% en agua dio el compuesto del título en forma de un sólido púrpura (0,402 g).

CL/EM R_t 3,23 min, *m/z* 248 [MH^+]

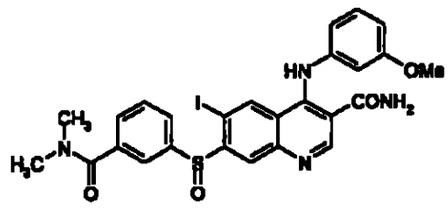
Intermedio 64. 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}tio)-6-yodo-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida



Una mezcla agitada del Intermedio 63 (0,4 g), Intermedio 28 (0,16 g) y carbonato potásico (0,38 g) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (10 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se añadió una porción más del Intermedio 28 (0,07 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 23 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua 8100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 70 ml) y salmuera (70 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol seguido de HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (0,12 g).

CL/EM R_t 2,94 min, *m/z* 599 [MH^+]

Intermedio 65. 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfinil)-6-yodo-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

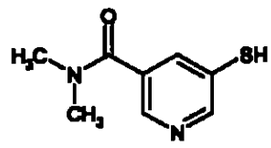


Se añadió en porciones oxona (0,5 g) a una solución agitada del Intermedio 64 (0,12 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La solución se agitó a

temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 21 h. Se añadió más oxona (0,5 g) y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con una solución de sulfito sódico (1,5 g) en agua (15 ml), se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,15 g).

CL/EM R_t 2,70 min, *m/z* 615 [MH^+]

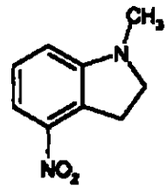
Intermedio 69: 5-Mercapto-*N,N*-dimetil-3-piridincarboxamida



Se añadió tiometóxido sódico (3 g) a una solución agitada de 5-bromo-*N,N*-dimetil-3-piridincarboxamida (2,5 g, documento WO2000055168) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) y la suspensión se agitó a 100°C durante 4 h. El disolvente se concentró al vacío, el residuo se disolvió en hidróxido sódico 2 M (35 ml) y agua (50 ml) y la solución se lavó con cloroformo (4 x 75 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH 4 y se extrajo con cloroformo (5 x 80 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja (1,8 g).

CL/EM R_t 0,96 min, *m/z* 183 [MH^+]

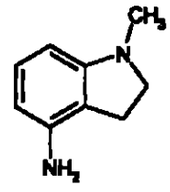
Intermedio 70. 1-Metil-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol



A una solución agitada de 1-metil-4-nitro-1*H*-indol (3,8 g, Organic Process Research and Development 2001 5 (6) 604) y complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 86,3 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió, gota a gota, ácido trifluoroacético (88 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se añadió cuidadosamente a una solución 2 M de carbonato sódico (750 ml) durante 20 min y después se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (9:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido rojo (1,97 g).

CCF SiO_2 (hexano: acetato de etilo (4:1)) R_f = 0,61

Intermedio 71. 1-Metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-amina



Una solución del Intermedio 70 (0,50 g) en etanol (30 ml) se añadió a paladio al 10% sobre carbono (0,050 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 20 min. La mezcla se filtró con la ayuda de un filtro 'hyflo'

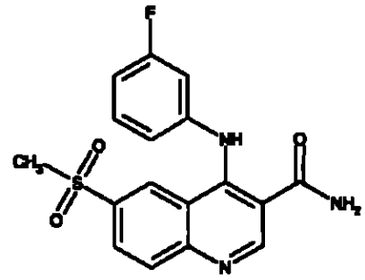
y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite pardo (0,405 g).

CCF SiO_2 (hexano:acetato de etilo (4:1)) R_f = 0,25

Ejemplos

Los detalles experimentales para la preparación de los Ejemplos representativos se dan en su totalidad a continuación. Los detalles de sumario para otros Ejemplos preparados por procedimientos análogos se dan en las tablas adjuntas.

Ejemplo 10. 4-[(3-Fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

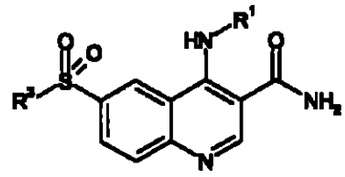


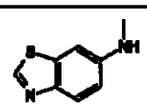
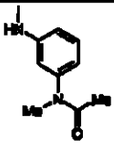
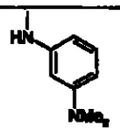
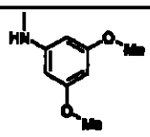
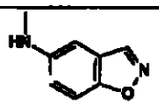
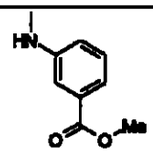
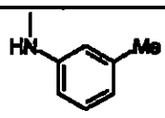
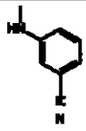
El Intermedio 9 (0,014 g) se suspendió en acetonitrilo (3 ml), se le añadió 3-fluoroanilina (0,0056 g, disponible en Aldrich) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un frigorífico durante 2 h, se filtró y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título (0,011 g).

CL/EM R_t 1,95 min, *m/z* 359 [MH^+]

Se prepararon de forma similar los siguientes:

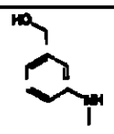
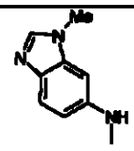
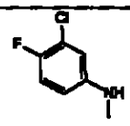
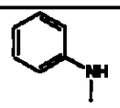
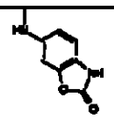
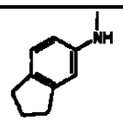
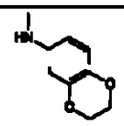
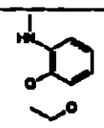
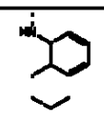
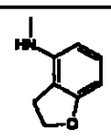
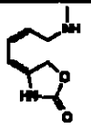
168



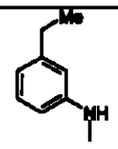
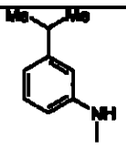
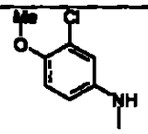
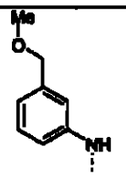
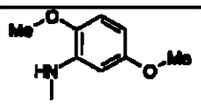
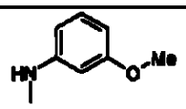
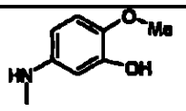
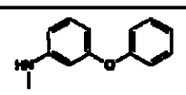
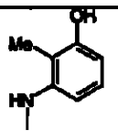
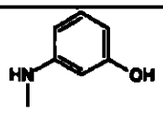
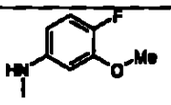
Ejem. Nº (a)	R^1NH-	R^2SO_2-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
1 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(i)	389	1,9
2 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	3-amino-*N*-metil-acetanilida / Síntesis de Merlín	(i)	413	1,89
3 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	clorhidrato de *N,N*-dimetil-bencano-1,3-diamina / Aldrich	(i)	395	1,83
4 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	3,5-dimetoxianilina / Aldrich	(i)	402	2,05
5 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	1,2-benzisoxazol-5-amina / Key organics Ltd (6W-0024)	(i)	383	1,84
6 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	clorhidrato de 3-aminobenzoato de metilo / Fluka	(i)	400	1,89
7 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	clorhidrato de 3-metilanilina / TCI-JP	(i)	356	2
8 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(i)	387	2,26

171

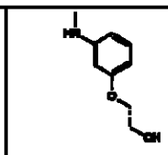
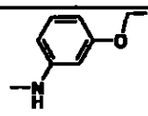
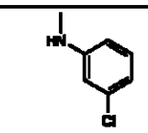
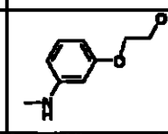
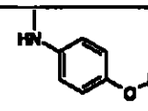
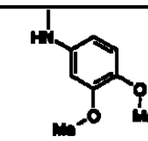
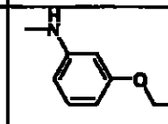
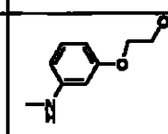
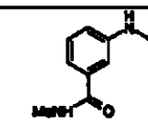
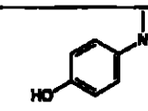
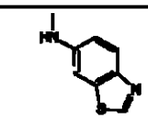
169

9		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	Alcohol 3-aminobencílico / Aldrich	(II)	372	1,82
11		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	1-metil-1*H*-bencimidazol-6-amina / *Heterocycles*, 1991, 32 (5), 1003-12	(II)	396	1,65
12		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3-cloro-4-fluoranilina / ABCR	(II)	394	2,37
13 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	anilina / Aldrich	(I)	342	2,07
15 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	6-aminobenzoxazolinona / documento WO 9845268 A1	(I)	399	1,99
16 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	clorhidrato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamina / Aldrich	(I)	382	2,48
17 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amina / Aldrich	(I)	400	2,16
18 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(I)	400	2,2
19 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	1-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno / Aldrich	(I)	396	2,57
20 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1980, 17 (6), 1333-5	(I)	384	2,23
21		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	7-amino-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona / *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Sectio D: Medicina*, 1980, Fecha del	(II)	399	1,83

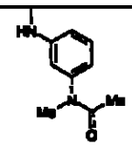
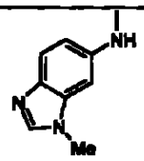
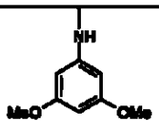
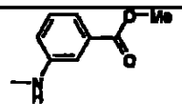
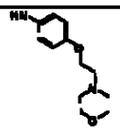
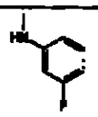
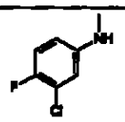
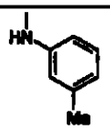
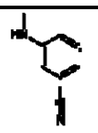
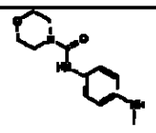
172

				Volumen 1979, 35 121-8			
22 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3-etilanilina / Aldrich	(I)	370	2,33
23 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3-isopropilanilina / APIN	(I)	384	2,5
24 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3-cloro-4-metoxianilina / Aldrich	(I)	406/408	2,2
25		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3-(metoximetil)anilina / documento WO 0018721 A1	(II)	386	2,01
26 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	2,5-dimetoxianilina / Aldrich	(I)	402	2,37
27 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3-metoxianilina / Aldrich	(I)	372	2,33
28 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3-nitro-4-metoxianilina / Aldrich	(I)	388	2,0
29 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3-fenoxianilina / Aldrich	(I)	434	2,97
30 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3-amino-2-metilfenol / Aldrich	(I)	372	2,2
31 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	clorhidrato de 3-aminofenol / TCI-US	(I)	358	2,04
32 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(I)	390	1,92

171

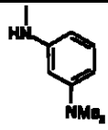
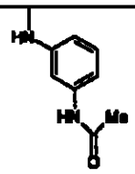
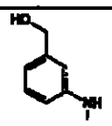
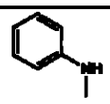
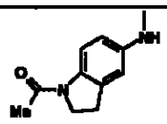
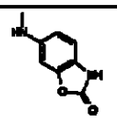
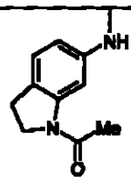
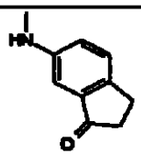
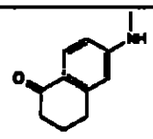
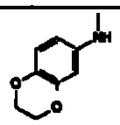
33 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	clorhidrato de 2-(3-aminofenoxi)etanol / *J. Amer. Chem. Soc.*; 1937, 59; 1716	(I)	402	1,8
34 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3-etoxianilina / Aldrich	(I)	386	2,04
35 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3-cloroanilina / Aldrich	(I)	376	2,09
36 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	clorhidrato de [3-(2-metoxietoxi)fenil]amina / documento EP 388165 A2	(I)	416	1,94
37 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	4-metoxianilina / Aldrich	(I)	372	1,88
38 HCl		$MeSO_2^-$	Intermedio 9	3,4-dimetoxianilina / Aldrich	(I)	402	1,84
39		$PhSO_2^-$	Intermedio 8	3-etoxianilina / Aldrich	(II)	448	2,55
40		$PhSO_2^-$	Intermedio 8	clorhidrato de [3-(2-metoxietoxi)fenil]amina / documento EP 388165 A2	(II)	478	1,42
41		$PhSO_2^-$	Intermedio 8	3-amino-*N*-metilbenzamida / TCI-US	(II)	461	2,37
42		$PhSO_2^-$	Intermedio 8	clorhidrato de 4-aminofenol / Aldrich	(II)	420	2,46
43 HCl		$PhSO_2^-$	Intermedio 8	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(I)	461	2,67

172

44 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	*N*-(3-aminofenil)-*N*-metil-acetamida / Síntesis de Merlin	(I)	475	2,58
45 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	1-metil-1*H*-bencimidazol-6-amina / Gwyn Ellis *Heterocycles*, 1991, 32 (5), 1003-12	(I)	458	2,24
46 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3,5-dimetoxianilina / Aldrich	(I)	464	2,89
47		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de 3-aminobenzoato de metilo / Fluka	(I)	462	2,66
48 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	4-(2-morfolin-4-iletoxi)anilina / documento EP 410356 A1	(I)	533	2,1
49 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-fluoroanilina / Aldrich	(I)	422	2,66
50 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-cloro-4-fluoroanilina / Aldrich	(I)	456	3,12
51 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de 3-metilanilina / TCI-US	(I)	418	2,67
52 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	429	2,91
53		$PhSO_2$-	Intermedio 8	*N*-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxamida / Peakdale Molecular Ltd	(II)	532	2,34

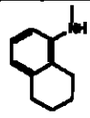
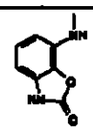
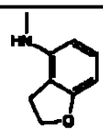
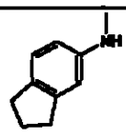
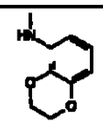
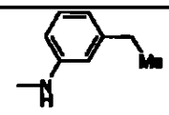
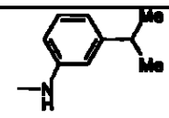
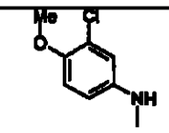
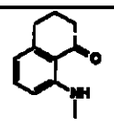
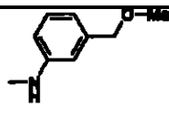
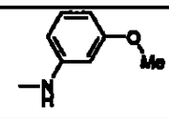
165

173

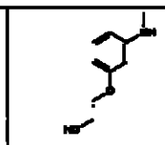
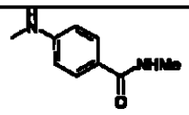
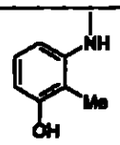
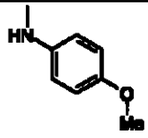
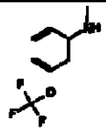
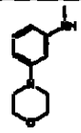
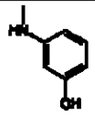
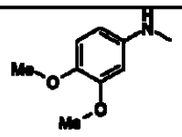
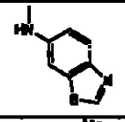
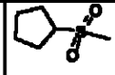
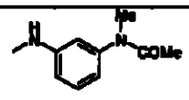
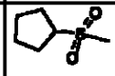
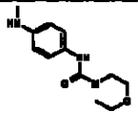
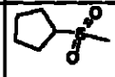
54		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de *N,N*-dimetilbenceno-1,3-diamina / Aldrich	(II)	447	2,75
55		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de *N*-(3-aminofenil)acetamida / Acros Chimica	(II)	461	2,4
56		$PhSO_2$-	Intermedio 8	Alcohol 3-aminobencílico / Aldrich	(II)	434	2,34
57 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	anilina / Aldrich	(I)	404	2,73
58 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	1-acetilindolin-5-amina / Maybridge	(I)	487	2,52
59 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	6-amino-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona / documento WO 9845288 A1	(I)	461	2,48
60 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	1-acetil-6-aminoindolina / SIGMA	(I)	487	2,55
61 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	6-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona / *J. Med. Chem.* 2003, 46 (3), 399-408	(I)	458	2,67
62 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ona / Maybridge	(I)	472	2,93
63 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amina / Aldrich	(I)	462	2,69

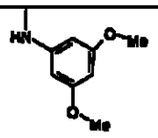
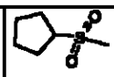
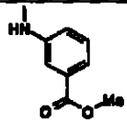
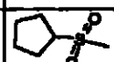
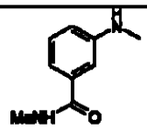
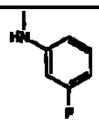
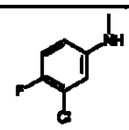
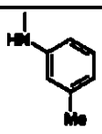
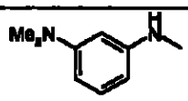
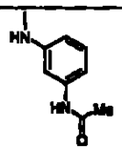
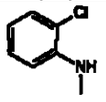
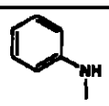
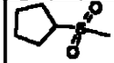
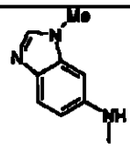
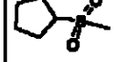
136

174

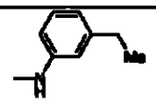
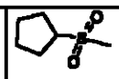
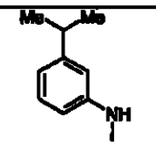
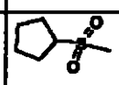
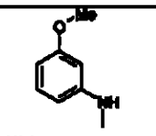
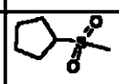
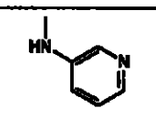
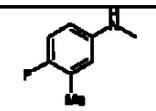
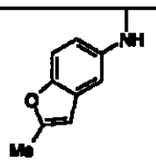
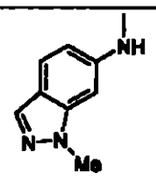
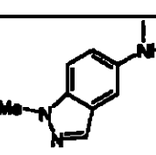
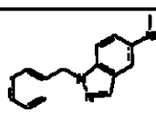
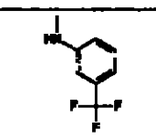
64 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	1-amino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno / Aldrich	(I)	458	3,07
65 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	7-amino-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona / *Medicina* 1980, Fecha del Volumen 1979, 35, 121-8	(I)	461	2,64
66 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1980, 17 (6), 1333-5	(I)	446	2,84
67		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-5-amina / Aldrich	(II)	444	2,85
68		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(II)	462	2,89
69 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-etilanilina / Aldrich	(I)	432	2,92
70 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-isopropilanilina / APIN	(I)	446	3,04
71 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-cloro-4-metoxianilina / Aldrich	(I)	466	2,76
72 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	8-amino-3,4-dihidro-1(2*H*)-naftalenona / documento WO 0160826 A2	(I)	472	2,66
73 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-[(metiloxi)metil]anilina / documento WO 0018721 A1	(II)	446	2,80
74 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-(metiloxi)anilina / Aldrich	(I)	434	2,77

174

75 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de 2-[(3-aminofenil)oxi]etanol / *J. Amer. Chem. Soc.*; 1937, 59, 1716	(I)	484	2,21
76 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	4-amino-*N*-metilbenzamida / Buttpark	(I)	481	2,2
77		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-amino-2-metilfenol / Aldrich	(II)	434	2,57
78 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de 4-metoxianilina / Acros	(I)	434	2,32
79 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-[(trifluorometil)oxi]anilina / Aldrich	(I)	487	2,8
80		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-(4-morfolinil)anilina / *Journal of Organic Chemistry* 2002, 67 (9), 3029-3036	(II)	489	2,72
81		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de 3-aminofenol / TCI-US	(II)	420	2,6
82		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de [3,4-*bis*(metiloxi)fenil]amina / Aldrich	(II)	483	2,58
83 HCl			Intermedio 7	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(I)	453	2,3
84 HCl			Intermedio 7	*N*-(3-aminofenil)-*N*-metilacetamida / síntesis de Merlin	(I)	467	2,29
85 HCl			Intermedio 7	*N*-(4-aminofenil)-4-morfolinacarboxamida / Peakdale molecular Ltd	(I)	524	2,21

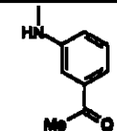
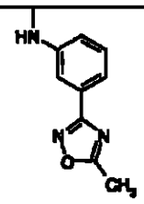
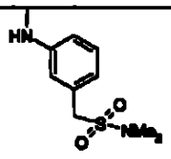
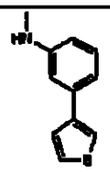
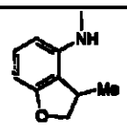
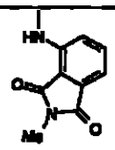
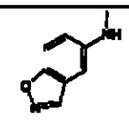
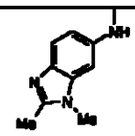
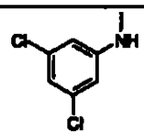
86 HCl			Intermedio 7	3,5-dimetoxianilina / Aldrich	(I)	456	2,51
87 HCl			Intermedio 7	clorhidrato de 3-aminobenzoato de metilo / Fluka	(I)	454	2,48
88 HCl			Intermedio 7	3-amino-*N*-metilbenzamida / Aldrich	(I)	453	2,17
89 HCl			Intermedio 7	3-fluoroanilina / Aldrich	(I)	414	2,53
90 HCl			Intermedio 7	3-cloro-4-fluoroanilina / Aldrich	(I)	448	2,72
91 HCl			Intermedio 7	clorhidrato de (3-metilfenil)amina / TCI-US	(I)	410	2,49
92			Intermedio 7	clorhidrato de *N,N*-dimetil-1,3-bencenodiamina / Aldrich	(II)	439	2,62
93			Intermedio 7	clorhidrato de *N*-(3-aminofenil)acetamida / Acros	(II)	453	2,25
94			Intermedio 7	2-cloroanilina / Aldrich	(II)	430	2,69
95 HCl			Intermedio 7	anilina / Aldrich	(I)	396	2,58
96 HCl			Intermedio 7	1-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina / *Heterocycles* 1991, 32 (6), 1003-12	(I)	450	2,04

177

97 HCl			Intermédio 7	3-etilanilina / Aldrich	(I)	424	2,81
98 HCl			Intermédio 7	3-isopropilanilina / TCI-US	(I)	438	3,0
99 HCl			Intermédio 7	3-metoxianilina / Aldrich	(I)	426	2,58
100		$PhSO_2^-$	Intermédio 8	3-aminopiridina / Aldrich	(II)	405	2,41
145 HCl		$MeSO_2^-$	Intermédio 9	4-fluoro-3-metilanilina / Aldrich	(I)	396	1,77
146 TFA		$MeSO_2^-$	Intermédio 9	cloridrato de 5-amino-2-metilbenzofurano / Aldrich	(III)	396	2,43
147 TFA		$MeSO_2^-$	Intermédio 9	cloridrato de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina / *Synthetic Communications*, 1996, 26 (13), 2443-2447	(III)	396	2,15
148 TFA		$MeSO_2^-$	Intermédio 9	1-metil-1*H*-indazol-5-amina / Bionet Research Ltd	(III)	396	2,06
149 TFA		$MeSO_2^-$	Intermédio 9	1-(fenilmetil)-1*H*-indazol-5-amina / documento WO 0283654 A1	(III)	472	2,56
150 HCl		$MeSO_2^-$	Intermédio 9	3-(trifluorometil)anilina / Aldrich	(I)	410	2,05

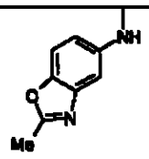
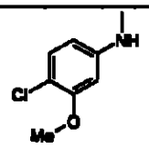
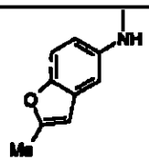
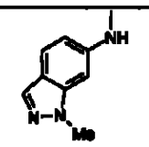
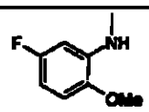
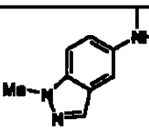
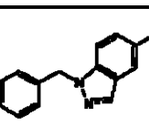
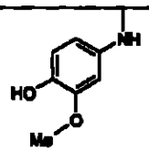
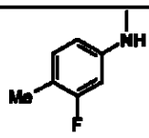
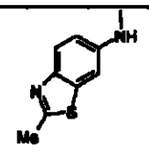
181

178

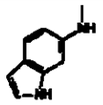
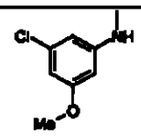
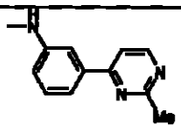
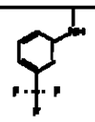
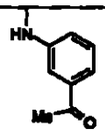
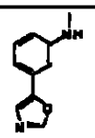
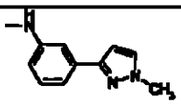
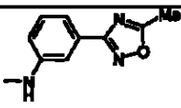
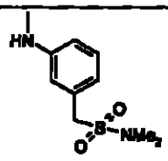
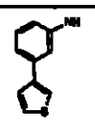
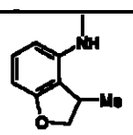
151 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	1-(3-aminofenil)etanona / Aldrich	(I)	384	1,71
152 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	3-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)anilina / Intermedio 19	(I)	424	1,88
153 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	1-(3-aminofenil)-*N*,*N*-dimetil-metanosulfonamida / Peakdale molecular Ltd	(I)	463	1,78
154 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	3-(3-tienil)anilina / documento US 8211220 B1	(I)	424	2,15
155 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	3-metil-2,3-diidro-1-benzofuran-4-amina / Intermedio 25	(I)	398	1,91
156		$MeSO_2$-	Intermedio 9	4-amino-2-metil-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione / *Archiv der Pharmazie* (Weinheim, Alemania) 1989, 322 (7), 419-28	(II)	425	2,35
157 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	1,2-benzisoxazol-5-amina / Key organics Ltd	(III)	445	2,61
158 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-amina / Intermedio 27	(III)	472	2,15
159 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3,5-dicloroanilina / Aldrich	(III)	472	3,35

181

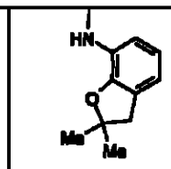
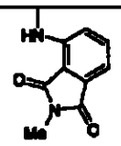
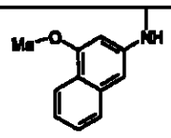
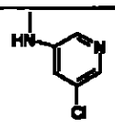
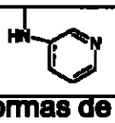
179

160 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	2-metil-1,3-benzoxazol-5-amina / *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* 1998, 61 (3), 371-380	(III)	459	2,33
161 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	4-cloro-3-metoxianilina / Wychem	(III)	468	3,08
162 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	cloridrato de 5-amino-2-metil-benzofurano / Sigma Aldrich	(III)	458	2,92
163 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	cloridrato de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina / *Heterocycles*, 1995, 41 (3), 487-96	(III)	458	2,67
164 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	5-fluoro-2-metoxianilina / Wychem	(III)	452	2,92
165 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	1-metil-1*H*-indazol-5-amina / Bionet Research Ltd	(III)	458	2,51
166 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	1-(fenilmetil)-1*H*-indazol-5-amina / documento WO 0283654 A1	(III)	534	2,97
167 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	cloridrato de 4-amino-2-(metiloxi)fenol / *Journal of Chemical Research, Synopses* 1988, (9), 284-5	(III)	450	2,42
168 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-fluoro-4-metilanilina / Aldrich	(III)	436	3,04
169 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	2-metil-1,3-benzotiazol-6-amina / AsinEx Compound Collection	(III)	475	2,73

182

170 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	1*H*-indol-6-amina / Lancaster Synthesis	(III)	443	2,7
171 TFA		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-cloro-5-(metiloxi)anilina / *J. Chem. Soc. Perkin 2*, 1977, 14	(III)	466	3,17
172 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-(2-metil-4-pirimidinil)anilina / Fluorochem	(I)	496	2,23
173 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-(trifluorometil)anilina / Aldrich	(I)	472	2,62
174 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	1-(3-aminofenil)etanona / Aldrich	(I)	446	2,2
175 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-(1,3-ossazol-5-il)anilina / Fluorochem	(I)	471	2,24
176 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)anilina / Intermedio 26	(I)	484	2,27
177 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)anilina / Intermedio 19	(I)	486	2,34
178 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	1-(3-aminofenil)-*N,N*-dimetilmetanosulfonamida / Peakdale molecular Ltd	(I)	525	2,23
179 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-(3-tienil)anilina / documento US 6211220 B1	(I)	486	2,55
180 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	3-metil-2,3-diidro-1-benzofuran-4-amina / Intermedio 25	(I)	490	2,36

181

181 HCl		$PhSO_2^-$	Intermedio 8	2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina / documento DE 3526510 A1	(I)	474	2,34
182		$PhSO_2^-$	Intermedio 8	4-amino-2-metil-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona / *Archiv der Pharmazie* (Weinheim, Alemania) 1989, 322 (7), 419-26	(II)	487	2,85
183		$PhSO_2^-$	Intermedio 8	4-metilbencenosulfonato de [4-(metiloxi)-2-naftalenil]amina / Sigma	(I)	484	3,19
590 HCl			Intermedio 85	5-cloro-3-piridinamina / Synchem OHG	(I)	419	2,44
589 HCl			Intermedio 85	3-piridinamina / Aldrich	(I)	385	1,96

(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

TFA = trifluoroacetato

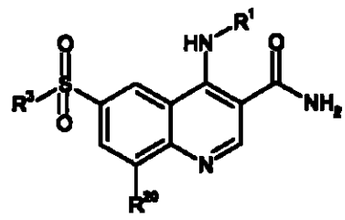
(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción.

(II) Procedimiento A de HPLC preparativa dirigida a masas.

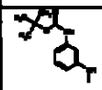
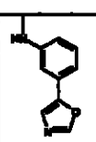
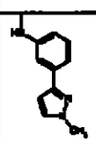
(III) Procedimiento B de HPLC preparativa dirigida a masas.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un procedimiento similar al Ejemplo 10:

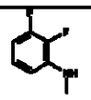
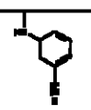
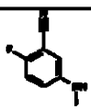
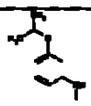
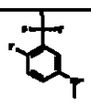


184

182

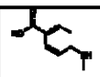
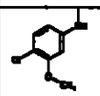
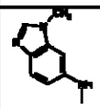
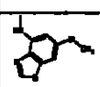
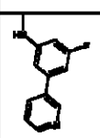
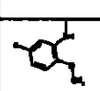
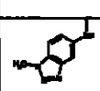
Ejem. Nº (a)	R^1NH-	R^2SO_2-	R^{30}-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
187 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	(3-aminofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo / *J. Med. Chem.* 2003, 46 (9), 1661-1669	(I)	457	2,47
188 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	[(3-aminofenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo / *J. Med. Chem. 2003,* 46 (9), 1661-1669	(I)	471	2,39
189		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	1,3-benzodioxol-5-amina / Aldrich	(II)	366	1,98
190 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	3-(1,3-oxazol-5-il)anilina / Maybridge	(I)	409	1,82
191 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	3-(3-aminofenil)-1-metil-1*H*-pirazol / Buttpark	(I)	422	1,88
192 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	3-cloro-2-fluoroanilina / Aldrich	(I)	394	2,46

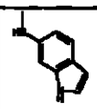
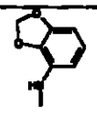
183

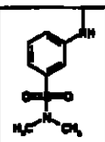
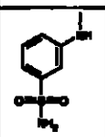
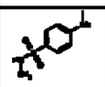
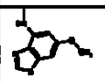
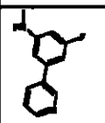
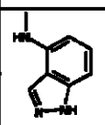
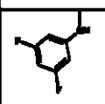
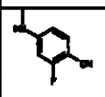
193 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	2,3-difluoroanilina / Aldrich	(I)	378	2,3
194 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	367	2,07
195 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	5-amino-2-fluorobenzonitrilo / Maybridge	(I)	385	2,15
196 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	3-isopropoxianilina / Maybridge	(I)	400	2,35
197 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	2-amino-5-fluorotolueno / Aldrich	(I)	374	2,2
198 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	3,4-difluoroanilina / Aldrich	(I)	378	2,26
199 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina / Avocado	(I)	428	2,61
200 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	2-fluoroanilina / Aldrich	(I)	360	2,04
201 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	2,4-difluoroanilina / Aldrich	(I)	378	2,22
202 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	2-cloro-4-fluoroanilina / Aldrich	(I)	394	2,43
203 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	3-aminopiridina / Aldrich	(IV)	343	1,89

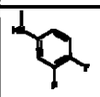
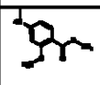
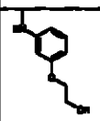
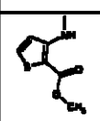
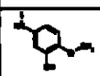
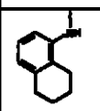
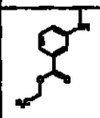
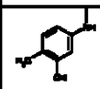
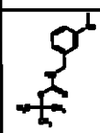
TGS

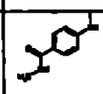
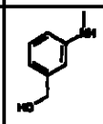
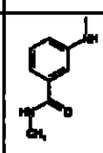
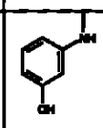
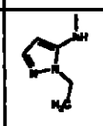
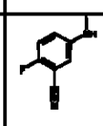
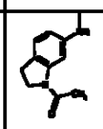
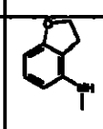
184

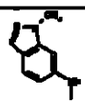
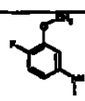
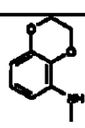
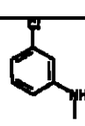
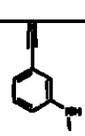
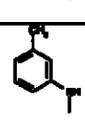
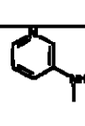
204 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	ácido 4-aminobenzoico / Aldrich	(I)	386	2
205 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	4-cloro-3-metoxianilina / Wychem	(III)	406	2,49
206 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	1-metil-1*H*-bencimidazol-6-amina / *Heterocycles.* 1991, 32 (5), 1003-12	(III)	396	1,77
207 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-4-amina *J. Am. Chem. Soc,* 1939, 61 (8), 2013-2017	(III)	429	2,35
208 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	3-fluoro-5-(3-piridinil)anilina *J. Med. Chem.* 2000, 43 (6), 1123-1134	(III)	437	2,34
209 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	5-fluoro-2-metoxianilina / Wychem	(III)	390	2,3
210 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	1-metil-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-amina / documento US 2003060453	(III)	397	1,98

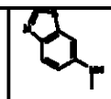
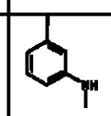
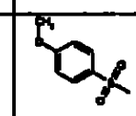
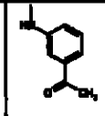
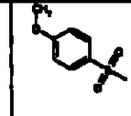
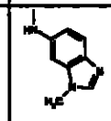
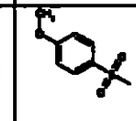
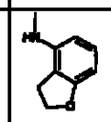
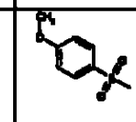
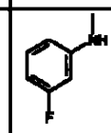
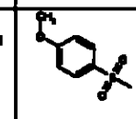
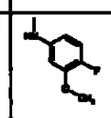
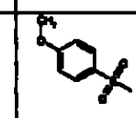
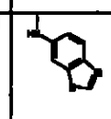
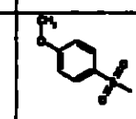
					A1			
211 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	3,5-difluoroanilina / Aldrich	(III)	376	2,51
212 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	3-fluoro-4-metilanilina / Aldrich	(III)	374	2,43
213 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	4-amino-2-fluorofenol / Apollo	(III)	376	2,01
214 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	4-(metiloxi)-2-naftalenamina / Sigma	(III)	422	2,73
215 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	6-aminoindol / Lancaster	(III)	381	2,25
216 TFA		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	4-amino-2-metoxi-benzoato de metilo / Avocado	(III)	430	2,36
217 HCl		$MeSO_2$-	H-	Intermedio 9	1,3-benzodioxol-4-amina *J. Med. Chem.* 1979, 22 (11), 1354-7	(I)	386	2,06
218 HCl		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	429	2,80
219		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	1,3-benzodioxol-5-amina / Aldrich	(II)	448	2,83

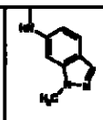
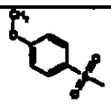
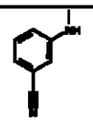
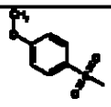
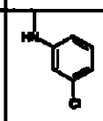
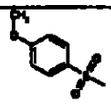
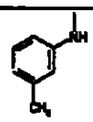
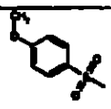
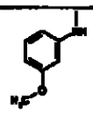
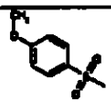
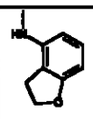
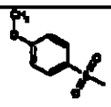
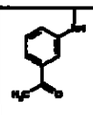
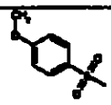
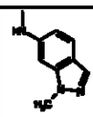
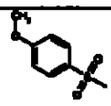
220		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	3-amino-*N*,*N*-dimetilbenceno sulfonamida / documento WO 9737646 A1	(II)	511	2,94
221		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	3-aminobenceno sulfonamida / Fluka	(II)	483	2,8
222		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	4-amino-*N*-metilbenceno-sulfonamida / Zelinsky BB	(II)	497	2,51
223 TFA		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-4-amina *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61 (8), 2013-2017	(III)	491	2,92
224 TFA		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	3-fluoro-5-(3-piridinil)anilina / *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (6), 1123-1134	(III)	499	2,89
225 TFA		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	Intermedio 51	(III)	444	3,21
226 TFA		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	3,5-difluoroanilina / Aldrich	(III)	440	3,12
227 TFA		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	4-amino-2-fluorofenol /	(III)	438	2,56

					Apollo			
228 TFA		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	3,4-difluoroanilina / Aldrich	(III)	440	3,03
229 TFA		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	4-amino-2-metoxibenzoato de metilo / Avocado	(III)	492	2,89
230 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	2-(3-aminofenoxi)etanol / Key Organics Ltd.	(I)	478	2,22
231 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	éster metílico del ácido 3-aminotiofeno-2-carboxílico / Avocado	(I)	482	2,79
232 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	5-amino-2-metoxifenol / Aldrich	(I)	464	2,1
233 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	5-aminotetralina / Aldrich	(I)	472	2,84
234 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	3-aminobenzoato de etilo / Aldrich	(I)	490	2,86
235 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	5-amino-2-metilfenol / TCI America	(I)	448	2,31
236 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	[(3-aminofenil)metil]carbamato de	(I)	547	2,84

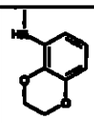
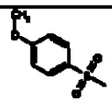
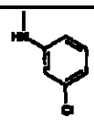
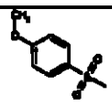
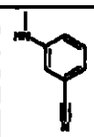
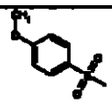
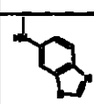
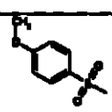
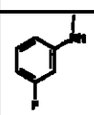
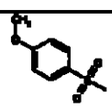
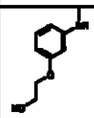
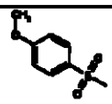
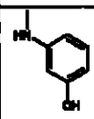
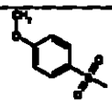
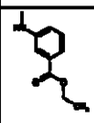
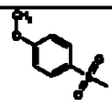
					1,1-dimetiletilo / *J. Med. Chem.*, 2003, 46 (9), 1661-1669			
237 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	4-amino-*N*-metilbenzamida / Buttpark	(I)	475	2,27
238 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	alcohol3-aminobencílico / Aldrich	(I)	448	2,13
239 TFA		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	3-aminobenzoil metilamida / Buttpark	(III)	475	2,55
240 TFA		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	3-aminofenol / Aldrich	(III)	434	2,64
241 TFA		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	5-amino-1-etilpirazol / Aldrich	(III)	438	2,75
242 TFA		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	clorhidrato de 3-ciano-4-fluoroanilina / Combiblocks	(III)	461	3,04
243 TFA		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	1-acetil-6-aminoindolina / Sigma	(III)	501	2,59
244 HCl		$IPrSO_2$-	H-	Intermedio 30	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *J. Heterocyclic Chem.*, 1980,	(I)	412	2,36

					17 (6), 1333-5			
245 HCl		$IPrSO_2$-	H-	Intermedio 30	3-amino-acetofenona / Aldrich	(I)	412	2,33
246 HCl		$IPrSO_2$-	H-	Intermedio 30	cloridrato de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina / *Synth. Comm.*, 1996, 26 (13), 2443-2447	(I)	424	2,22
247 HCl		$IPrSO_2$-	H-	Intermedio 30	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(I)	418	2,38
248 HCl		$IPrSO_2$-	H-	Intermedio 30	cloridrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(I)	428	2,30
249 HCl		$IPrSO_2$-	H-	Intermedio 30	3-cloroanilina / Aldrich	(I)	404	2,64
250 HCl		$IPrSO_2$-	H-	Intermedio 30	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	395	2,40
251 HCl		$IPrSO_2$-	H-	Intermedio 30	cloridrato de 3-metilanilina / TCI-US	(I)	384	2,41
252 HCl		$IPrSO_2$-	H-	Intermedio 30	3-aminopiridina / Aldrich	(I)	371	1,92

253 HCl		IPrSO$_2$-	H-	Intermedio 30	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(I)	427	2,20
254 HCl			H-	Intermedio 31	3-yodoanilina / Aldrich	(I)	560	3,06
255 HCl			H-	Intermedio 31	3-amino-acetofenona / Aldrich	(I)	476	2,68
256 HCl			H-	Intermedio 31	1-metil-1*H*-bencimidazol-6-amina / *Heterocycles*, 1991, 32 (5), 1003-12	(I)	488	2,17
257 HCl			H-	Intermedio 31	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *J. Heterocyclic Chem.*, 1980, 17 (6), 1333-5	(I)	476	2,76
258 HCl			H-	Intermedio 31	3-fluoroanilina / Aldrich	(I)	452	2,89
259 HCl			H-	Intermedio 31	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(I)	482	2,76
260 HCl			H-	Intermedio 31	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(I)	491	2,61

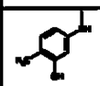
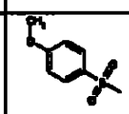
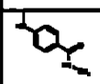
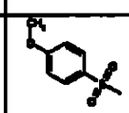
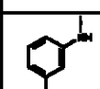
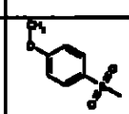
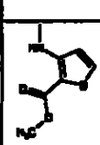
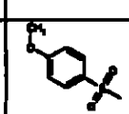
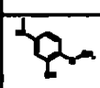
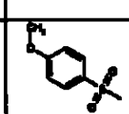
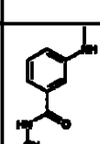
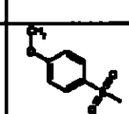
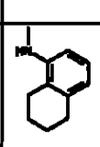
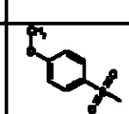
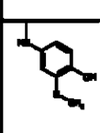
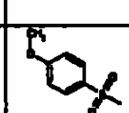
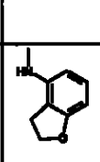
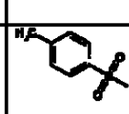
261 HCl			H-	Intermedio 31	clorhidrato de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina / *Synth. Comm.*, 1996, 26 (13), 2443-2447	(I)	488	2,82
262 HCl			H-	Intermedio 31	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	459	2,86
263 HCl			H-	Intermedio 31	3-cloroanilina / Aldrich	(I)	468	3,02
264 HCl			H-	Intermedio 31	clorhidrato de 3-metilanilina / TCI-US	(I)	448	2,78
265			Me-	Intermedio 32	3-metoxianilina / Aldrich	(II)	478	3,04
266 TFA			Me-	Intermedio 32	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *J. Heterocyclic Chem.*, 1980, 17 (6), 1333-5	(III)	490	2,45
267 TFA			Me-	Intermedio 32	3-amino-acetofenona / Aldrich	(III)	490	2,41
268 TFA			Me-	Intermedio 32	clorhidrato de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina / *Synt.*	(III)	502	2,36

192

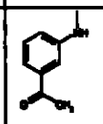
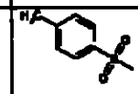
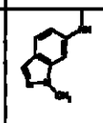
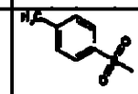
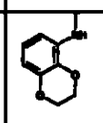
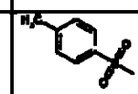
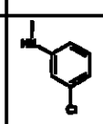
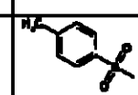
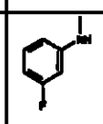
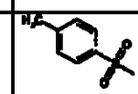
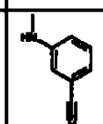
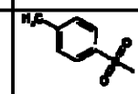
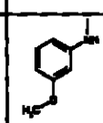
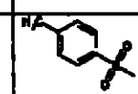
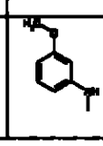
					Comm., 1996, 26 (13), 2443-2447			
269 TFA			Me-	Intermedio 32	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(III)	506	2,36
270 TFA			Me-	Intermedio 32	3-cloroanilina / Aldrich	(III)	482	2,72
271 TFA			Me-	Intermedio 32	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(III)	473	2,62
272 TFA			Me-	Intermedio 32	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(III)	505	2,36
273 TFA			Me-	Intermedio 32	3-fluoroanilina / Aldrich	(III)	466	2,6
274 HCl			H-	Intermedio 31	clorhidrato de 2-(3-aminofenoxi)etanol / *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 59; 1716	(I)	494	2,15
275 HCl			H-	Intermedio 31	3-aminofenol / Aldrich	(I)	450	2,15
276 HCl			H-	Intermedio 31	3-aminobenzoato de etilo /	(I)	506	2,51

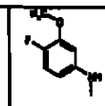
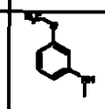
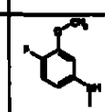
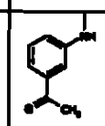
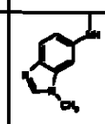
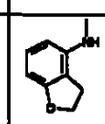
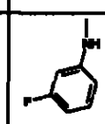
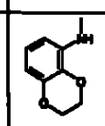
185

193

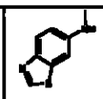
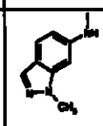
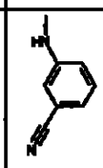
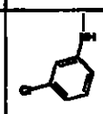
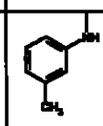
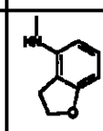
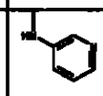
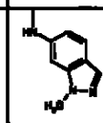
					Aldrich			
277 HCl			H-	Intermedio 31	5-amino-2-metilfenol / TCI America	(I)	464	2,27
278 HCl			H-	Intermedio 31	4-amino-*N*-metilbenzamida / Buttpark	(I)	491	2,16
279 HCl			H-	Intermedio 31	Alcohol 3-aminobencílico / Aldrich	(I)	464	2,07
280 TFA			H-	Intermedio 31	3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo / Avocado	(III)	498	2,95
281 TFA			H-	Intermedio 31	5-amino-2-metoxifenol / Aldrich	(III)	480	2,37
282 TFA			H-	Intermedio 31	3-amino-*N*-metilbenzamida / Buttpark	(III)	491	2,43
283 TFA			H-	Intermedio 31	1-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno / Aldrich	(III)	488	2,96
284 TFA			H-	Intermedio 31	4-amino-2-metoxifenol / documento WO 2003049702 A2	(III)	480	2,34
285 TFA			Me-	Intermedio 34	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *J.*	(III)	474	2,53

196

					Heterocyclic Chem., 1980, 17 (6), 1333-5			
286 TFA			Me-	Intermedio 34	3-amino-acetofenona / Aldrich	(III)	474	2,49
287 TFA			Me-	Intermedio 34	cloridrato de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina / *Synth. Comm.*, 1996, 26 (13), 2443-2447	(III)	486	2,41
288 TFA			Me-	Intermedio 34	cloridrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(III)	490	2,43
289 TFA			Me-	Intermedio 34	3-cloroanilina / Aldrich	(III)	466	2,82
290 TFA			Me-	Intermedio 34	3-fluoroanilina / Aldrich	(III)	450	2,70
291 TFA			Me-	Intermedio 34	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(III)	457	2,71
292 TFA			Me-	Intermedio 34	3-metoxianilina / Aldrich	(III)	482	2,51
293 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	3-metoxianilina / Aldrich	(I)	386	2,20

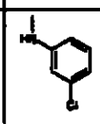
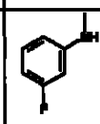
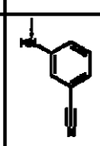
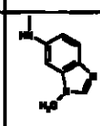
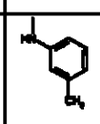
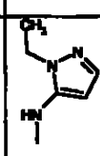
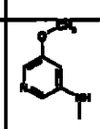
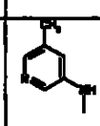
294 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(I)	404	2,23
295 HCl		$MeSO_2$-	MeO -	Intermedio 50	3-metoxianilina / Aldrich	(I)	402	2,09
296 HCl		$MeSO_2$-	MeO -	Intermedio 50	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(I)	420	2,12
297 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	3-amino-acetofenona / Aldrich	(I)	460	2,82
298 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	1-metil-1*H*-bencimidazol-6-amina / *Heterocycles*, 1991, 32 (5), 1003-12	(I)	472	2,24
299 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *J. Heterocyclic Chem.*, 1980, 17 (6), 1333-5	(I)	460	2,90
300 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	3-fluoroanilina / Aldrich	(I)	438	3,07
301 TFA		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(III)	476	2,77

196

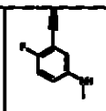
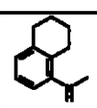
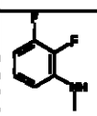
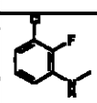
302 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(I)	475	2,75
303 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	clorhidrato de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina / *Synth. Comm.*, 1998, 28 (13), 2443-2447	(I)	472	2,74
304 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	443	3,01
305 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	3-cloroanilina / Aldrich	(I)	452	3,21
306 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	3-metilanilina / Aldrich	(I)	432	2,93
307 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / *J. Heterocyclic Chem.*, 1980, 17 (6), 1333-5	(I)	398	2,38
308 TFA		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	3-aminopiridina / Aldrich	(III)	357	1,95
309 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	clorhidrato de 1-metil-1*H*-indazol-6-amina / *Synth.*	(I)	410	2,28

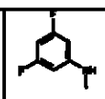
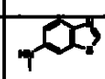
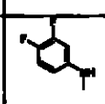
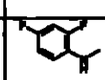
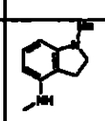
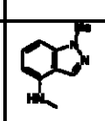
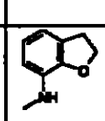
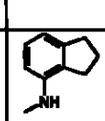
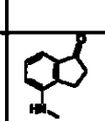
194

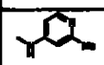
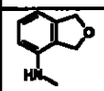
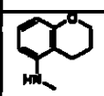
197

					Comm., 1996, 26 (13), 2443-2447			
310 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	3-cloroanilina / Aldrich	(I)	390	2,68
311 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	3-fluoroanilina / Aldrich	(I)	374	2,49
312 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	381	2,44
313 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	1-metil-1*H*-bencimidazol-6-amina / *Heterocycles*, 1991, 32 (5), 1003-12	(I)	410	1,87
314 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	3-metilanilina / Aldrich	(I)	370	2,40
315 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	1-etil-1*H*-pirazol-5-amina / Aldrich	(I)	374	2,22
316 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	5-(metiloxi)-3-piridamina / *Australian J. Chem.*, 1981, 34 (4), 927-32	(I)	387	2,08
317 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	5-metil-3-piridinamina / Synchem	(I)	371	1,90

198

318 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	5-amino-2-fluorobenzonitrilo / Matrix Scientific	(I)	399	2,38
329 HCl		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	2-metoxibencilamina / Aldrich	(I)	462	2,26
479 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	1-metil-1*H*-pirazol-5-amina / Apollo Chem	(IV)	380	2,09
496 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	1,3-benzodioxol-4-amina / *J. Med. Chem.*, 2002, 45 (19), 4128-4139	(I)	400	2,22
497 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	4-fluoro-3-metilanilina / Fluoro Chem	(I)	388	2,35
498 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	3-cloro-4-fluoroanilina / Aldrich	(IV)	408	2,59
499 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenamina / Fluka	(I)	410	2,57
500 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	2,3-difluoroanilina / Aldrich	(IV)	392	2,52
501 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	3-cloro-2-fluoroanilina / Aldrich	(I)	408	2,57

502 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	3,5-difluoroanilina / Aldrich	(I)	392	2,80
503 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	1,3-benzotiazol-6-amina / Maybridge	(I)	413	2,13
504 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	3,4-difluoroanilina / Aldrich	(I)	392	2,43
505 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	2,4-difluoroanilina / Aldrich	(I)	392	2,33
508 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-amina / Intermedio 71	(IV)	411	2,2
509 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	1-metil-1*H*-indazol-4-amina / *J. Med. Chem.*, 2002, 45 (3), 740-743	(I)	410	2,21
510 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina / documento WO9517401 A1	(I)	395	2,15
511 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	2,3-dihidro-1*H*-inden-4-amina / Aldrich	(I)	395	2,46
512 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	4-amino-2,3-dihidro-1*H*-	(IV)	410	2,13

					Inden-1-ona / Davos			
520 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	2-metil-4-piridinamina / Asym Chem	(I)	371	1,7
542 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	1,3-dihidro-2-benzofuran-4-amina / documento US 4521241	(I)	398	2,16
587 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-ilamina / *J. Heterocyclic Chem.*, 1973, 10 (4), 623-9	(I)	412	2,26

(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

TFA = trifluoroacetato

(b) Procedimiento de aislamiento:

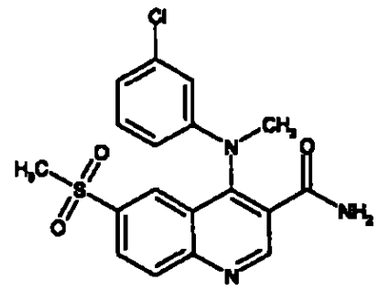
(I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción.

(II) Procedimiento A de HPLC preparativa dirigida a masas.

(III) Procedimiento B de HPLC preparativa dirigida a masas.

(IV) Procedimiento C de HPLC preparativa dirigida a masas.

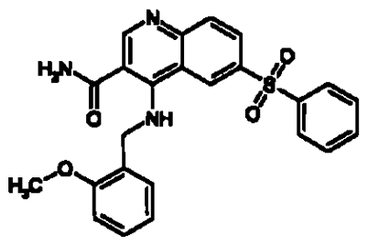
Ejempl 14. 4-[(3-Clorofenil)(metil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



El Intermedio 9 (0,023 g) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) y se le añadió 3-cloro-*N*-metilanilina (disponible en Avocado) (0,012 ml). La mezcla se agitó bajo irradiación por microondas (potencia de 150W) durante 10 min a 180°C y durante 10 min más (potencia de 150W) a 150°C. La purificación por HPLC dirigida a masas (Procedimiento A) dio el compuesto del título (0,015 g).

CL/EM R_t 2,58 min *m/z* 390 [MH^+]

Ejemplo 112. 4-({[2-(Metiloxi)fenil]metil}amino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

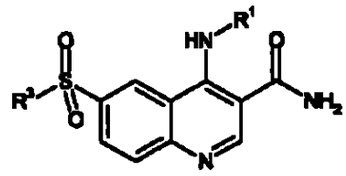


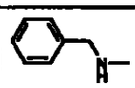
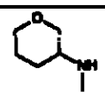
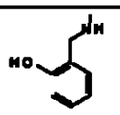
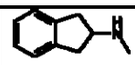
El Intermedio 8 (0,017 g) se tomó en acetonitrilo (1,5 ml), dando una suspensión. Se añadieron 2-metoxibencilamina (disponible en Aldrich) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,050 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo

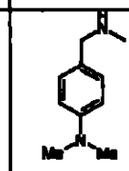
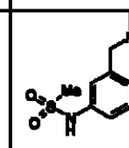
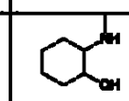
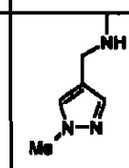
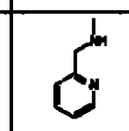
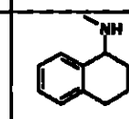
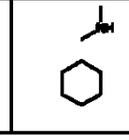
se purificó por HPLC dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título (0,014 g).

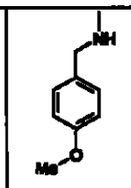
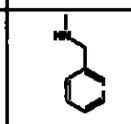
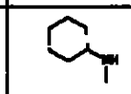
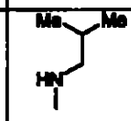
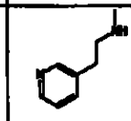
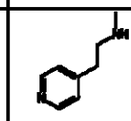
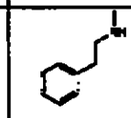
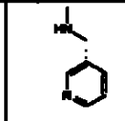
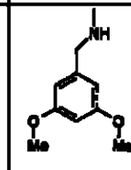
CL/EM R_t 2,73 min *m/z* 448 [MH^+]

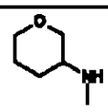
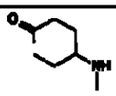
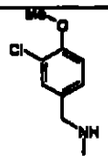
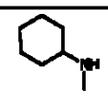
De forma similar se prepararon los siguientes:



Ejem. Nº (a)	R^1NH-	R^2SO_2-	Material de partida	Reactivo de Amina / fuente	Proc. de Aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
101 (c) HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 9	1-fenilmetanamina / Aldrich	(I)	356	2,07
102		$MeSO_2$-	Intermedio 9	clorhidrato de tetrahidro-2*H*-piran-3-amina / *Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica*, 1988, 84 (2), 148-55	(II)	350	1,78
103		$PhSO_2$-	Intermedio 8	2-(aminometil)fenol / Buttpark	(I)	434	2,56
104		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-amina / Aldrich	(I)	444	2,85

105		$PhSO_2$-	Intermedio 8	ciclopropilamina / Aldrich	(I)	388	2,37
106		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de [4-(aminometil)fenil] dimetilamina / Aldrich	(I)	461	2,69
107		$PhSO_2$-	Intermedio 8	trifluoroacetato de *N*-[3-(aminometil)fenil] metanosulfonamida / *J. Med. Chem.*, 1999, 42 (14), 2504-2526	(I)	511	2,52
108		$PhSO_2$-	Intermedio 8	2-aminociclohexanol / TCI-US	(I)	426	2,49
109		$PhSO_2$-	Intermedio 8	[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amina / Zelinsky-BB; CA 400877-05-6	(I)	422	2,28
110		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de (2-piridinilmetil)amina / Aldrich	(I)	419	2,35
111		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina / Aldrich	(I)	458	2,82
113		$PhSO_2$-	Intermedio 8	(ciclohexilmetil)amina / Aldrich	(I)	424	2,87

114		$PhSO_2$-	Intermedio 8	cloridrato de {[4-(metiloxi)fenil]metil}amina / Aldrich	(I)	448	2,69
115		$PhSO_2$-	Intermedio 8	cloridrato de (fenilmetil)amina / Aldrich	(I)	418	2,67
116		$PhSO_2$-	Intermedio 8	cloridrato de ciclohexilamina / Acros	(II)	410	2,59
117		$PhSO_2$-	Intermedio 8	trifluoroacetato de 2-metil-1-propanamina / Aldrich	(II)	384	2,43
118		$PhSO_2$-	Intermedio 8	[2-(3-piridinil)etil]amina / Lancaster	(II)	433	2,08
119		$PhSO_2$-	Intermedio 8	[2-(4-piridinil)etil]amina / Maybridge	(II)	433	2,01
120		$PhSO_2$-	Intermedio 8	2-feniletanamina / Aldrich	(II)	432	2,68
121		$PhSO_2$-	Intermedio 8	(3-piridinilmetil)amina / Aldrich	(II)	419	2,12
122		$PhSO_2$-	Intermedio 8	cloridrato de {[3,5-*bis*(metiloxi)fenil]metil}amina / Aldrich	(II)	478	2,68

123		$PhSO_2$-	Intermedio 8	clorhidrato de tetrahidro-2*H*-piran-3-amina / *Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica*, 1988, 84 (2), 148-55	(II)	412	2,20
124		$PhSO_2$-	Intermedio 8	4-aminociclohexanonas / *Nouveau Journal de Chimie*, 1984, 8 (7), 459-67	(II)	424	2,15
125 (c) HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 8	{[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]metil}amina / Apin Chemicals	(I)	482	2,56
126			Intermedio 7	ciclohexilamina / Aldrich	(II)	402	2,49
127			Intermedio 7	2-metil-1-propanamina / Aldrich	(II)	376	2,34

(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

(b) Procedimiento de aislamiento:

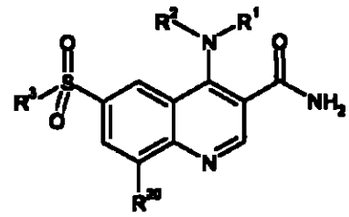
(I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres, aparte de los Ejemplos 101 y 125 que se cree que son sales clorhidrato.

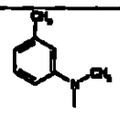
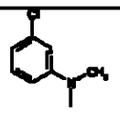
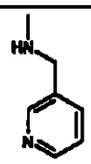
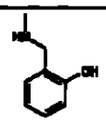
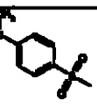
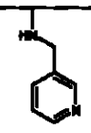
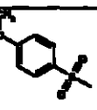
(II) Procedimiento A de HPLC preparativa dirigida a masas.

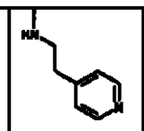
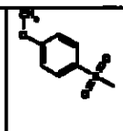
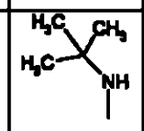
(c) No se usó *N,N*-diisopropiletilamina en la preparación de los Ejemplos

101 y 125.

Los siguientes se fabricaron de una manera similar al Ejemplo 112:



Ejem. Nº	R^1R^2N-	R^3SO_2-	R²-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
319		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	*N*,3-dimetilanilina / Acros	(II)	432	2,97
320		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	3-cloro-*N*-metilanilina / Maybridge	(II)	452	3,00
321 TFA		$PhSO_2$-	H-	Intermedio 8	dicloruro de 3-aminoquinuclidina / Aldrich	(III)	437	1,98
330 TFA		$PhSO_2$-	Me-	Intermedio 16	(3-piridinilmetil)amina / Aldrich	(III)	433	2,08
331 HCl			H-	Intermedio 31	2-(aminometil)fenol / Buttpark	(I*)	484	2,14
332 TFA			H-	Intermedio 31	(3-piridinilmetil)amina / Aldrich	(III)	449	2,06

333 TFA			H-	Intermedio 31	[2-(4-piridinil)etil]amina / Maybridge	(III)	483	1,93
334 HCl		$MeSO_2$-	Me-	Intermedio 33	2-metil-2-propanamina / Aldrich	(IV)	338	2,04

(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

TFA = trifluoroacetato

(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres.

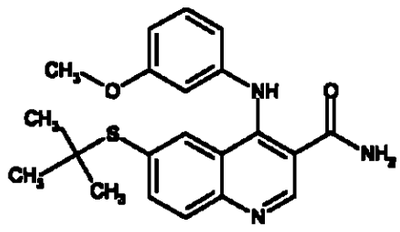
(*) No se usa base en el procedimiento de reacción. Retiración por filtración directamente de la mezcla de reacción; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales clorhidrato.

(II) Procedimiento A de HPLC preparativa dirigida a masas; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres a menos que los grupos R^1 o R^3 contengan restos básicos, en cuyo caso pueden formarse sales formiato.

(III) Procedimiento B de HPLC preparativa dirigida a masas; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales trifluoroacetato.

(IV) Procedimiento C de HPLC preparativa dirigida a masas; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales clorhidrato.

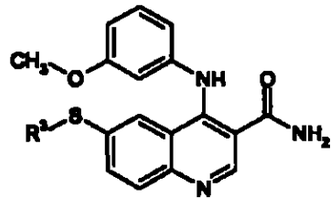
Ejempl 133. 6-[(1,1-Dimetiletil)tio]-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida



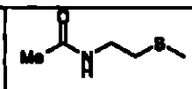
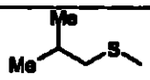
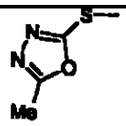
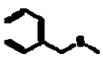
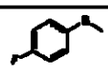
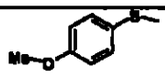
El Intermedio 14 (0,050 g), *terc*-butóxido potásico (0,015 g) y *terc*-butilmercaptano (0,0135 ml) se añadieron a una solución agitada de *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,007 g) y (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina) (0,005 g) en tolueno (2 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3,5 h y se dejó enfriar. El disolvente se evaporó al vacío, dejando un sólido pardo (0,072 g) que se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título (0,008 g).

CL/EM R_t 2,83 min *m/z* 382 [MH^+].

De forma similar se prepararon a partir del Intermedio 14 los siguientes:



Ej. Nº	R^1S-	Reactivo de tiol / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
132		ciclohexanotiol / Aldrich	(II)	408	2,99

135		*N*-(2-mercaptoetil)acetamida / Aldrich	(II)	411	2,11
136		2,6-diclorobencenotiol / Aldrich	(II)	471	2,77
137		2-metil-1-propanotiol / Aldrich	(II)	382	2,66
138		1,3-oxazol-2(3*H*)-tiona / *Can. J. Chem.*, 1972, 50 (18), 3082-3	(II)	393	2,29
139		5-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-tiona / documento US 5670526 A	(II)	408	2,22
140		fenilmetanotiol / Aldrich	(II)	416	2,66
141		4-fluorobencenotiol / Aldrich	(IV)	420	2,87
142		4-(metiloxi)bencenotiol / Aldrich	(II)	432	2,90
143		ciclopentanotiol / Aldrich	(I)	394	2,98
144		bencenotiol / Aldrich	(I)	402	2,96

(b) Procedimiento de aislamiento:

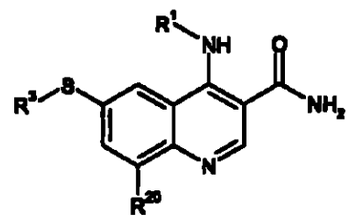
(I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres.

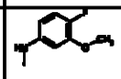
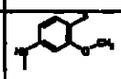
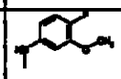
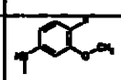
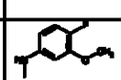
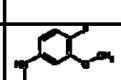
(II) Procedimiento A de HPLC preparativa dirigida a masas.

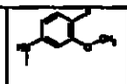
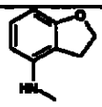
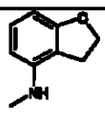
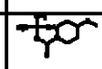
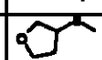
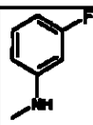
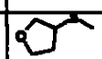
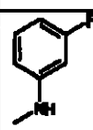
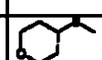
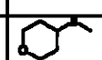
(IV) Purificado por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano seguido de acetato de etilo. Se cree que los compuestos

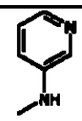
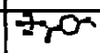
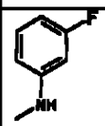
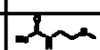
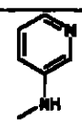
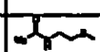
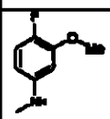
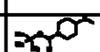
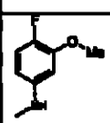
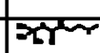
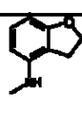
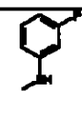
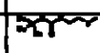
aislados mediante este procedimiento son bases libres.

Los siguientes se prepararon de una manera similar al Ejemplo 133, usando *N,N*-dimetilformamida como disolvente de reacción:

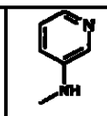
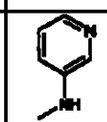
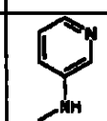
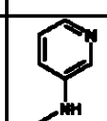
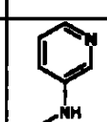
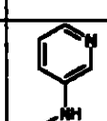
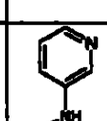
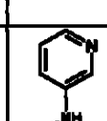
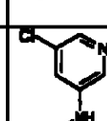
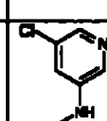
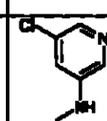


Ej. Nº	R^1NH-	R^3S-	R^{20}-	Material de partida	Reactivo de tiol / fuente	Proc. de aislamiento	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
337			Me-	Intermedio 35	2-mercaptoetanol / Sigma	(I)	402	2,19
338			Me-	Intermedio 35	1,2,4-triazol-3-tiol / Aldrich	(I)	425	2,12
339			Me-	Intermedio 35	1-metil-2-mercaptoimidazol / Aldrich	(I)	438	2,15
340			Me-	Intermedio 35	2-mercaptoimidazol / Aldrich	(I)	424	1,96
341			Me-	Intermedio 35	2-bencimidazoltiol / Aldrich	(I)	474	2,54
342			Me-	Intermedio 35	4-metil-1,3-oxazol-2(3*H*)-tiona *J. Org. Chem.* 1967, 32 (7), 2079-81	(I)	439	2,67

343			Me-	Intermedio 35	2-furanilmetanotiol / Aldrich	(I)	438	2,79
344			Me-	Intermedio 36	(2-mercaptoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo / Aldrich	(V)	495	2,73
345			Me-	Intermedio 36	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US 5317025 A	(V)	535	3,22
583			Me-	Intermedio 62	tetrahidro-3-furantiol / *Advan. Carbohydrate Chem.* (1963), 18 123-89	(I)	381	2,17
584			Me-	Intermedio 61	tetrahidro-3-furantiol / *Advan. Carbohydrate Chem.* (1963), 18 123-89	(I)	398	2,65
585			Me-	Intermedio 61	tetrahidro-2*H*-piran-4-tiol / documento WO98/05635	(I)	4,12	2,70
586			Me-	Intermedio 62	tetrahidro-2*H*-piran-4-tiol / documento	(I)	395	2,20

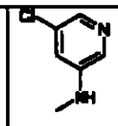
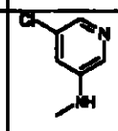
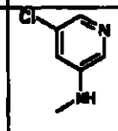
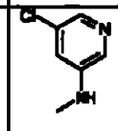
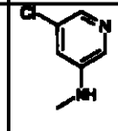
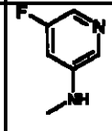
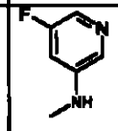
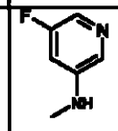
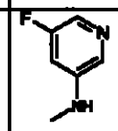
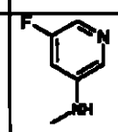
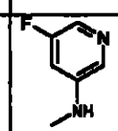
					WO98/05635			
569			Me-	Intermedio 62	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US 5317025 A	(I)	494	2,80
570			Me-	Intermedio 61	*N*-(2-mercaptoetil)acetamida / Aldrich	(I)	413	2,20
572			Me-	Intermedio 62	*N*-(2-mercaptoetil)acetamida / Aldrich	(V)	398	1,90
516			Me-	Intermedio 35	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US5317025A	(V)	541	3,10
517			Me-	Intermedio 35	(2-mercaptoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo / Aldrich	(V)	501	3,68
528			Me-	Intermedio 36	2-mercaptoetanol / Aldrich	(I)	396	2,20
603			Me-	Intermedio 61	(2-mercaptoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo	(I)	471	2,80

213

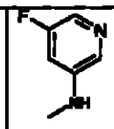
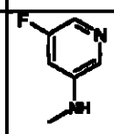
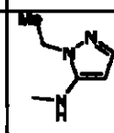
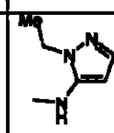
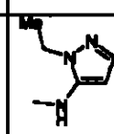
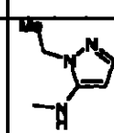
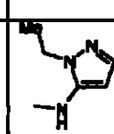
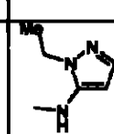
634			Me-	Intermedio 62	etanotiol / Aldrich	(I)	339	2,32
635			Me-	Intermedio 62	1-propanotiol / Aldrich	(I)	353	2,71
636			Me-	Intermedio 62	2-propanotiol / Aldrich	(I)	353	2,47
637			Me-	Intermedio 62	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(I)	367	2,58
638			Cl-	Intermedio 96	etanotiol / Aldrich	(I)	359	2,59
639			Cl-	Intermedio 96	1-propanotiol / Aldrich	(I)	373	2,76
640			Cl-	Intermedio 96	2-propanotiol / Aldrich	(I)	373	2,71
641			Cl-	Intermedio 96	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(I)	387	2,93
642			Me-	Intermedio 62	etanotiol / Aldrich	(I)	373	2,81
643			Me-	Intermedio 97	1-propanotiol / Aldrich	(I)	387	3,06
644			Me-	Intermedio 97	2-propanotiol / Aldrich	(I)	387	2,95

216

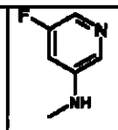
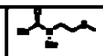
214

645			Me-	Intermedio 97	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(I)	401	3,16
646			Cl-	Intermedio 100	etanotiol / Aldrich	(I)	393	3,1
647			Cl-	Intermedio 100	1-propanotiol / Aldrich	(I)	407	3,3
648			Cl-	Intermedio 100	2-propanotiol / Aldrich	(I)	407	3,25
649			Cl-	Intermedio 100	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(I)	421	3,33
650			Me-	Intermedio 98	etanotiol / Aldrich	(I)	357	2,59
651			Me-	Intermedio 98	1-propanotiol / Aldrich	(I)	371	2,84
652			Me-	Intermedio 98	2-propanotiol / Aldrich	(I)	371	2,84
653			Me-	Intermedio 98	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(I)	385	2,94
654			Cl-	Intermedio 99	etanotiol Aldrich	(I)	377	2,88
655			Cl-	Intermedio 99	1-propanotiol / Aldrich	(I)	391	3,07

215

656			Cl-	Intermedio 99	2-propanotiol / Aldrich	(I)	391	3,03
657			Cl-	Intermedio 99	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(I)	405	3,14
658			Cl-	Intermedio 102	etanotiol / Aldrich	(I)	376	2,94
659			Cl-	Intermedio 102	1-propanotiol / Aldrich	(I)	390	3,08
660			Cl-	Intermedio 102	2-propanotiol / Aldrich	(I)	390	3,02
661			Cl-	Intermedio 102	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(I)	404	3,21
662			Me-	Intermedio 101	etanotiol / Aldrich	(I)	356	2,5
663			Me-	Intermedio 101	1-propanotiol / Aldrich	(I)	370	2,65
664			Me-	Intermedio 101	2-propanotiol / Aldrich	(I)	370	2,61
665			Me-	Intermedio 101	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(I)	384	2,89

218

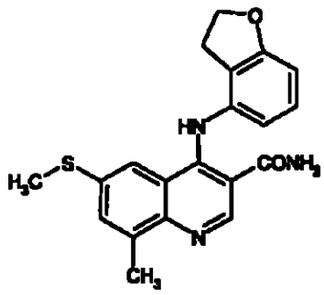
681			Me-	Intermedio 61	*N*(2-mercaptoetil)-*N*-metilacetamida / *Tetrahedron 1986, 42 (5), 1449*	(I)	427	2,30

(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) Éstos se purificaron por columna SCX, eluyendo con amoniaco/metanol.

(V) Éstos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano) seguido de trituración con ciclohexano, dando el producto puro; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimientos son bases libres.

Ejemplo 577: 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metiltio)-3-quinolincarboxamida

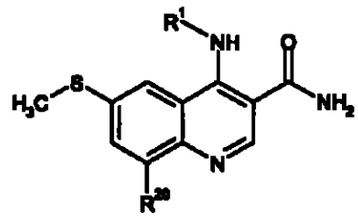


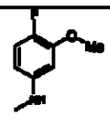
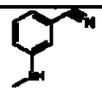
Una mezcla agitada del Intermedio 36 (0,2 g), tiometóxido sódico (0,058 g), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,076 g), (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina) (0,045 g) y *terc*-butóxido potásico (0,047 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 100ºC en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se aplicó directamente a un

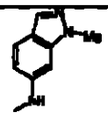
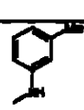
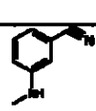
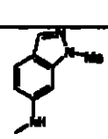
cartucho SCX (10 g) y se eluyó con metanol (150 ml) seguido de amoniaco 2 M en metanol (100 ml). La evaporación de la fracción de metanol/amoniaco dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,13 g).

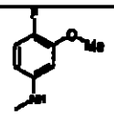
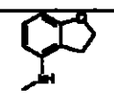
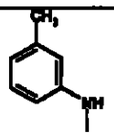
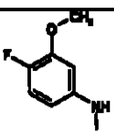
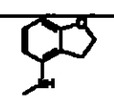
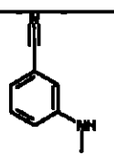
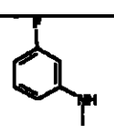
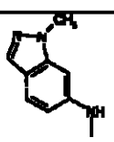
CL/EM R_t 2,48 min, *m/z* 366 [MH^+]

Los siguientes se prepararon de una manera similar al Ejemplo 577, pero sin añadir *terc*-butóxido potásico a la mezcla de reacción:

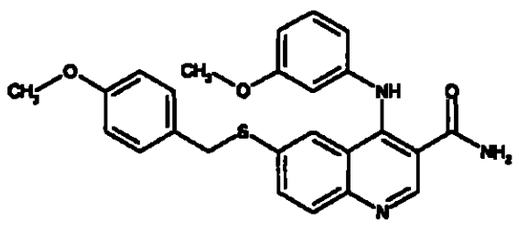


Ej. Nº	R^1NH-	R^{28}-	Material de partida	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
577		Me-	Intermedio 36	382	2,00
604		Et-	Intermedio 74	386	2,57
605		Et-	Intermedio 75	356	2,76
606		Et-	Intermedio 76	372	2,95
607		Et-	Intermedio 77	383	2,71
608		Et-	Intermedio 78	352	2,65

609		Et-	Intermedio 79	392	2,44
610		Et-	Intermedio 80	380	2,62
611		Et-	Intermedio 81	339	2,2
612		Et-	Intermedio 82	357	2,55
613		Et-	Intermedio 83	373	2,73
614		F-	Intermedio 85	363	2,69
615		F-	Intermedio 88	329	2,16
616		F-	Intermedio 84	347	2,53
617		F-	Intermedio 89	346	2,87
618		F-	Intermedio 90	363	3,06
619		F-	Intermedio 91	342	2,91
620		F-	Intermedio 92	353	2,77
621		F-	Intermedio 93	382	2,56

622		F-	Intermedio 84	376	2,88
623		F-	Intermedio 88	370	2,81
682		Cl-	Intermedio 38	358	3,27
683		Cl-	Intermedio 39	392	3,06
684		Cl-	Intermedio 40	386	3,10
685		Cl-	Intermedio 41	369	3,01
686		Cl-	Intermedio 42	362	3,20
687		Cl-	Intermedio 43	398	2,82

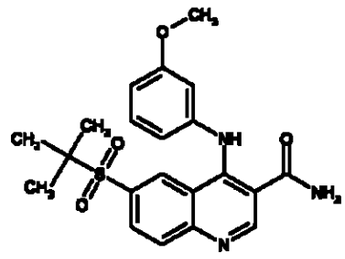
Ejemplo 134. 4-[[3-(Metiloxi)fenil]amino]-6-({[4-(metiloxi)fenil]metil}tio)-3-quinolincarboxamida



El Intermedio (0,020 g), *terc*-butóxido potásico (0,0061 g) y [4-(metiloxi)fenil]metanotiol (disponible en Aldrich) (0,007 ml) se añadieron a una solución agitada de *tris*(dibencilidinacetona)dipaladio (0) (0,002 g) y (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina) (0,002 g) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) y la mezcla se calentó bajo irradiación por microondas a 60ºC durante 8 min. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título (0,0048 g).

CL/EM R_t 2,93 min *m/z* 446 [MH^+]

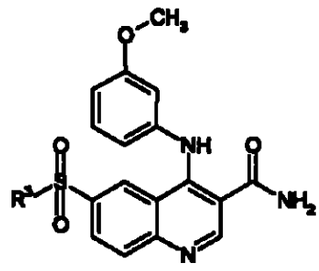
Ejemplo 129. 6-[(1,1-Dimetiletil)sulfonil]-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

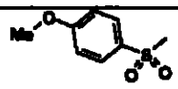
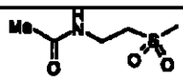


El Ejemplo 133 (0,010 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y se le añadió anisol (0,013 ml). Se añadió oxona (0,75 g) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de inactivar con sulfito sódico acuoso 1 M, la mezcla se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío, dando un sólido amarillo. La purificación por HPLC dirigida a masas (Procedimiento A) dio el compuesto del título (0,005 g).

CL/EM R_t 2,48 min *m/z* 414 [MH^+]

Los siguientes se prepararon de forma similar:

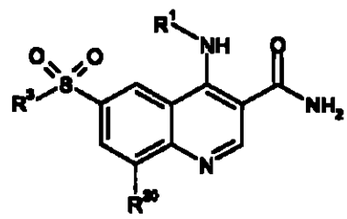


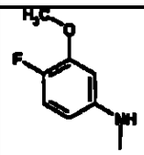
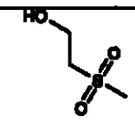
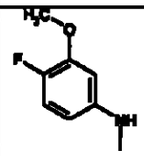
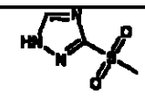
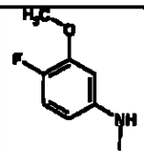
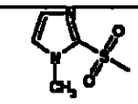
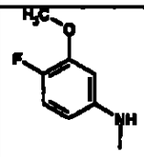
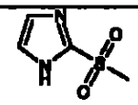
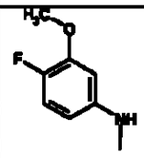
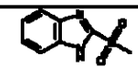
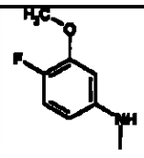
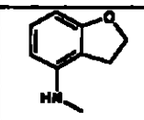
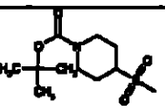
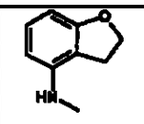
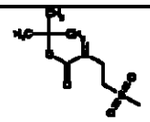
Ej. Nº	R^3SO_2-	Material de partida	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
128		Ejemplo 142	(II)	464,09	2,83
130 (a)		Ejemplo 135	(II)	443,1	2,11

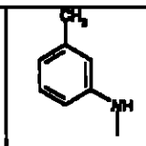
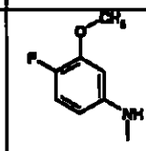
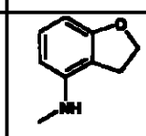
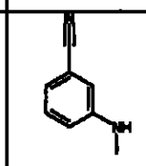
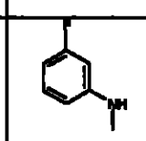
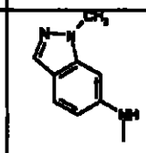
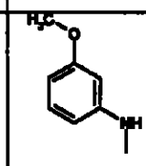
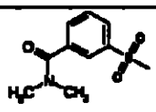
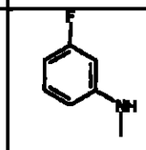
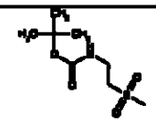
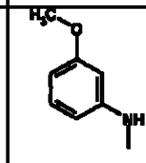
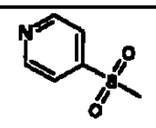
(a) En este ejemplo no se usó anisol en la mezcla de reacción.

(b) Procedimiento de aislamiento: (II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A).

Los siguientes se prepararon de una manera similar al Ejemplo 129, pero sin la adición de anisol a la mezcla de reacción:



Ej. Nº (a)	R^1NH-	R^2SO_2-	R^{20}-	Material de partida	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
346 HCl			Me-	Ejemplo 337	(IV)	434	2,10
347 HCl			Me-	Ejemplo 338	(IV)	457	2,30
348 HCl			Me-	Ejemplo 339	(IV)	470	2,46
349 HCl			Me-	Ejemplo 340	(IV)	456	2,27
350 HCl			Me-	Ejemplo 341	(IV)	506	2,79
351 HCl			Me-	Ejemplo 343	(IV)	470	2,66
352			Me-	Ejemplo 345	(V)	587	3,08
353			Me-	Ejemplo 344	(VI)	527,5	2,76

369 HCl		$MeSO_2^-$	Cl-	Ejemplo 682	(IV)	390	2,77
370 HCl		$MeSO_2^-$	Cl-	Ejemplo 683	(IV)	424	2,63
371 HCl		$MeSO_2^-$	Cl-	Ejemplo 684	(IV)	416	2,77
372 HCl		$MeSO_2^-$	Cl-	Ejemplo 685	(IV)	401	2,57
373 HCl		$MeSO_2^-$	Cl-	Ejemplo 686	(IV)	394	2,70
374 HCl		$MeSO_2^-$	Cl-	Ejemplo 687	(IV)	430	2,51
478			Me-	Intermedio 29	(VI)	519	2,55
602			Me-	Ejemplo 603	(VII)	503	2,90
515			Me-	Ejemplo 562	(VI)	449	2,60

(a) Formas de Sal: HCl = clorhidrato.

(b) Procedimiento de aislamiento:

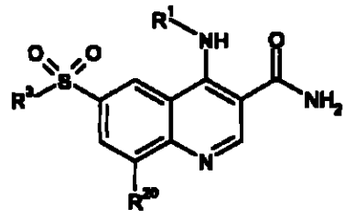
(IV) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).

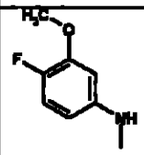
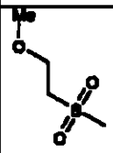
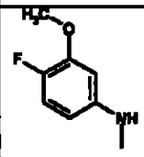
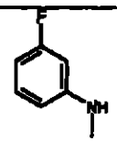
(V) Cromatografía en columna sobre gel de sílice.

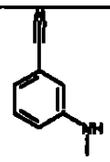
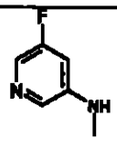
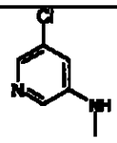
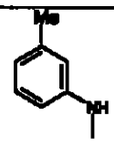
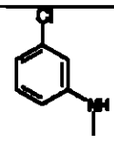
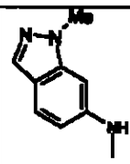
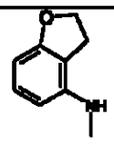
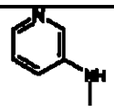
(VI) Tratamiento acuoso.

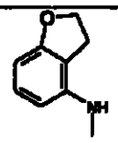
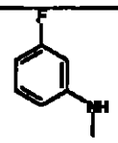
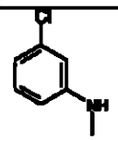
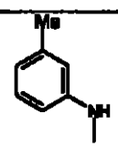
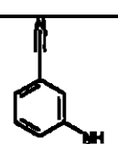
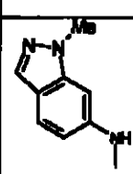
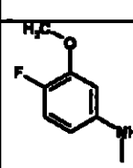
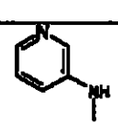
(VII) Trituración en acetonitrilo.

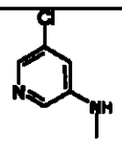
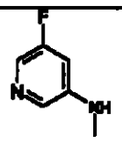
Los siguientes se prepararon de una manera similar al Ejemplo 129 sin la adición de anisol a la mezcla de reacción:



Ej. Nº (a)	R^1NH-	R^{20}-	R^3SO_2-	Material de partida	Proc. de aislamiento	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
522		Me-		Ejemplo 521	(II)	448	2,33
591 HCl		Et-	$MeSO_2$-	Ejemplo 604	(IV)	418	2,39
592 HCl		Et-	$MeSO_2$-	Ejemplo 605	(IV)	388	2,51

593 HCl		Et-	$MeSO_2$-	Ejemplo 607	(IV)	395	2,46
594 HCl		Et-	$MeSO_2$-	Ejemplo 612	(IV)	389	2,32
595 HCl		Et-	$MeSO_2$-	Ejemplo 613	(IV)	405	2,47
596 HCl		Et-	$MeSO_2$-	Ejemplo 608	(IV)	384	2,41
597 HCl		Et-	$MeSO_2$-	Ejemplo 606	(IV)	404	2,70
598 HCl		Et-	$MeSO_2$-	Ejemplo 609	(IV)	424	2,34
599 HCl		Et-	$MeSO_2$-	Ejemplo 610	(IV)	412	2,44
600 HCl		Et-	$MeSO_2$-	Ejemplo 611	(IV)	370	1,99

624		F-	$MeSO_2$-	Ejemplo 623	(II)	402	2,52
625		F-	$MeSO_2$-	Ejemplo 617	(II)	378	2,54
626		F-	$MeSO_2$-	Ejemplo 618	(II)	395	2,70
627		F-	$MeSO_2$-	Ejemplo 619	(II)	374	2,61
628		F-	$MeSO_2$-	Ejemplo 620	(II)	385	2,42
629		F-	$MeSO_2$-	Ejemplo 621	(II)	414	2,27
630		F-	$MeSO_2$-	Ejemplo 622	(II)	408	2,45
631		F-	$MeSO_2$-	Ejemplo 615	(II)	361	1,91

632		F-	$MeSO_2$-	Ejemplo 614	(II)	395	2,32
633		F-	$MeSO_2$-	Ejemplo 616	(II)	379	2,09

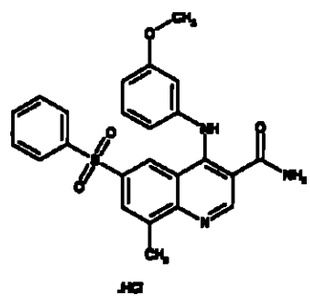
(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato.

(b) Procedimiento de aislamiento:

(II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A).

(IV) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).

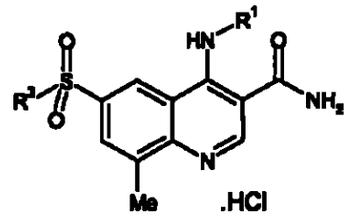
Ejemplo 184. Clorhidrato de 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

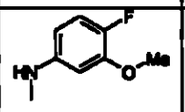


El Intermedio 16 (0,036 g) se suspendió en acetonitrilo (2 ml), se le añadió 3-metoxianilina (disponible en Aldrich) (0,012 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el residuo se secó, dando el compuesto del título en forma de un sólido beige (0,020 g).

CL/EM R_t 2,86 min *m/z* 448 [MH^+]

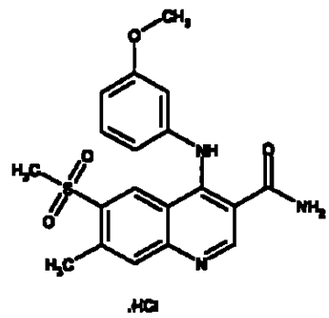
Se preparó de forma similar:



Ej. Nº (a)	R^1NH-	R^2SO_2-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
185 HCl		$PhSO_2$-	Intermedio 16	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(I)	466	2,89

(b) Procedimiento de aislamiento: (I) Retirada por filtración de la mezcla de reacción.

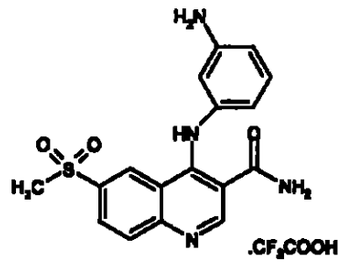
Ejemplo 186. Clorhidrato de 7-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



El Intermedio 17 (0,058 g) se suspendió en acetonitrilo (2 ml), se le añadió 3-metoxianilina (0,024 g) (disponible en Aldrich) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el residuo se secó, dando el compuesto del título en forma de un sólido beige (0,042 g).

CL/EM R_t 2,21 min *m/z* 386 [MH^+]

Ejemplo 335. Trifluoroacetato de 4-[(3-aminofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

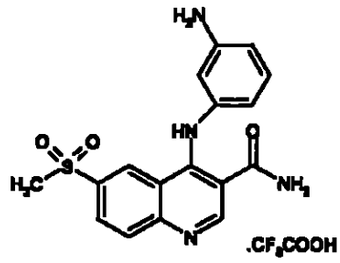


A una mezcla agitada del Ejemplo 187 (0,130 g) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a 20ºC durante 1 h y después el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de una goma amarilla (0,100 g).

CL/EM R_t 1,87 min *m/z* 357 [MH^+]

Preparado de forma similar a partir del ejemplo 188:

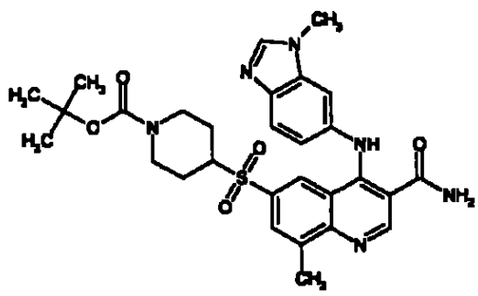
Ejemplo 336. Trifluoroacetato de 4-[[3-(aminometil)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



CL/EM R_t 1,65 min *m/z* 371 [MH^+]

Ejemplo 376: 4-({3-(Aminocarbonil)-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-

il)amino]-6-quinolinil}sulfonil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Una mezcla que contenía el Intermedio 44 (0,500 g), 4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,442 g, sintetizado de acuerdo con el documento US5317025A), *terc*-butóxido potásico (0,248 g), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0,093 g) y (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina) (0,091 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 h. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). El extracto orgánico se lavó con una solución de bicarbonato sódico seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío hasta un sólido naranja. Éste se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de etanol (del 0% al 10%) en acetato de etilo, dando el sulfuro intermedio 4-({3-(aminocarbonil)-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-6-quinolinil}tio)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido amarillo (0,375 g).

CL/EM R_t 2,63 min, *m/z* 547 [MH^+]

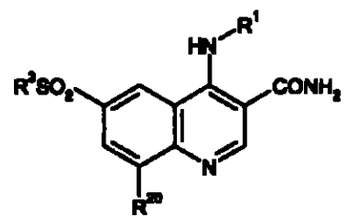
Se añadió oxona (1,6 g) a una solución del sulfuro (0,370 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó con una solución de sulfito sódico (4 g) en agua (150 ml). La

231.

mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y la suspensión orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml) y se extrajo al vacío hasta un sólido amarillo pálido. Éste se purificó por recristalización en metanol en ebullición, dando el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido (0,265 g).

CL/EM R_t 2,47 min, *m/z* 579 [MH^+]

De forma similar se prepararon los siguientes:



Ej. Nº (a)	R^1NH-	R^2SO_2-	R^{20}-	Material de partida	Reactivo de Tiol / fuente	Proc. de aislamiento (b)	Disol-vente	EMC L MH^+	EMC L R_t (min)
354			H-	Intermedio 37	4-mercaptobenzoato de metilo / Toronto Research Chemicals	(II)	Tolueno	492	2,76
355			H-	Intermedio 37	3-mercaptobenzoato de metilo / Toronto Research Chemicals	(II)	Tolueno	492	2,76
356			H-	Intermedio 37	3-metilbencenotiol / Aldrich	(VII)	Tolueno	448	2,90

357 HCl			H-	Intermedio 14	3,4-dimetiltiofenol / Aldrich	(IV)	Tolueno	462	3,02
358			H-	Intermedio 14	3-fluorobencanotiol / Avocado	(V)	Tolueno	452	2,83
359 HCl			H-	Intermedio 37	4-(trifluorometil)tiofenol / Fluorochem	(IV)	Tolueno	502	3,16
361			H-	Intermedio 37	3-clorotiofenol / Aldrich	(II)	Tolueno	468	2,98
362			H-	Intermedio 37	4-terc-butiltiofenol / Lancaster	(II)	Tolueno	490	3,26
363			H-	Intermedio 37	3,5-dimetil-bencanotiol / Aldrich	(II)	Tolueno	462	3,05
364			H-	Intermedio 37	(2-mercaptoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo / Aldrich	(V)	Tolueno	489	2,59
365			H-	Intermedio 37	[4-(metiloxi)fenil] metanotiol / Aldrich	(IV)	Tolueno	478	2,83
366			H-	Intermedio 37	4-bromotiofenol / Aldrich	(VI)	Tolueno	513	3,02
367 HCl			H-	Intermedio 37	2-mercaptoanisol / Lancaster	(IV)	Tolueno	484	2,52

233

368 HCl			H-	Intermedio 37	(4-clorofenil)metanotiol / Aldrich	(IV)	Tolueno	482	2,91
375 HCl			H-	Intermedio 37	3-metoxibencenotiol / Aldrich	(VIII)	*N,N*-dimetilformamida	464	2,76
377			Me-	Intermedio 45	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US 5317025 A	(V)	*N,N*-dimetilformamida	555	2,97
378			Me-	Intermedio 46	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US 5317025 a	(V)	*N,N*-dimetilformamida	550	3,01
472			H-	Intermedio 14	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US 5317025 a	(V)	*N,N*-dimetilformamida	541	2,89

(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

(b) Procedimiento de aislamiento:

(II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A).

(IV) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).

(V) Cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres.

(VI) Tratamiento acuoso solo sin cromatografía adicional. Los

236

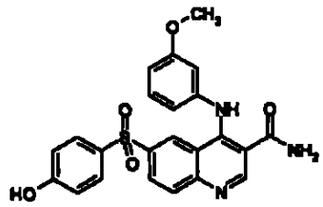
234

compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres.

(VII) Recristalizado en metanol

(VIII) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), seguido de tratamiento con HCl 2 M en etanol.

Ejemplo 360. 6-[(4-Hidroxifenil)sulfonil]-4-[(3-metoxifenil)amino]quinolin-3-carboxamida



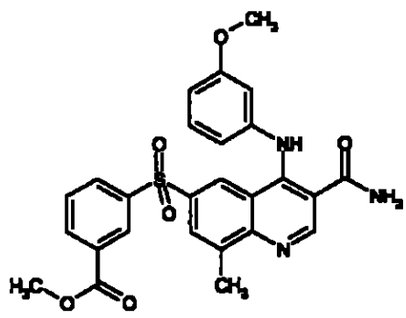
Se añadió oxona (3,9 g) a una solución agitada del Intermedio 47 (1,1 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (30 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa de sulfito sódico (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. Una solución del aceite residual en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó con una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (4 ml) durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (2 x 25 ml) y agua (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,67 g).

CL/EM R_t 2,58 min, *m/z* 450 [MH^+]

284

235

Ejemplo 379. 3-[(3-(Aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolin)sulfonil]benzoato de metilo



Al Intermedio 45 (0,47 g) en dimetoxietano (10 ml) se le añadieron 3-mercaptobenzoato de metilo (0,34 ml), fosfato potásico (0,42 g), yoduro de cobre (I) (0,028 g) y *N,N*-dietilsalicilamida (0,39 g). La mezcla se calentó a 85°C durante 4 h antes de añadir más 3-mercaptobenzoato de metilo (0,34 g) y yoduro de cobre (I) (0,028 g). Después de 16 h más, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, produciendo un producto bruto que se trituró con éter dietílico (20 ml). El sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml), dando 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolinil)tio]benzoato de metilo en forma de un sólido beige (0,37 g).

CL/EM R_t 3,09 min *m/z* 474 [MH^+]

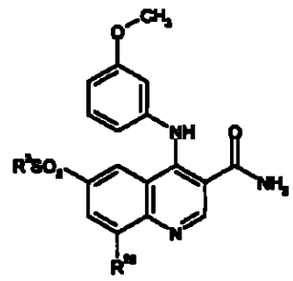
A una solución de 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolinil)tio]benzoato de metilo (0,367 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió oxona (1,91 g). La mezcla se agitó a

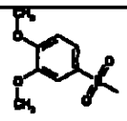
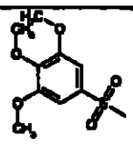
238

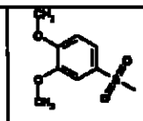
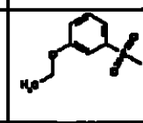
temperatura ambiente durante 18 h antes de inactivarse con una solución acuosa de sulfito sódico y extraerse con cloroformo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2:1 de acetato de etilo:ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,100 g).

CL/EM R_t 3,03 min *m/z* 506 [MH^+]

Los siguientes se sintetizaron de la misma manera que el Ejemplo 379, sin embargo se usó carbonato potásico como base en lugar de fosfato potásico y no se añadió *N,N*-dietilsalicilamida.



Ej. Nº (a)	R^3SO_2-	R-	Material de partida	Reactivo de tiol / fuente	Proc. de purificación (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
380		Me-	Intermedio 45	3,4-dimetoxitiofenol / Aldrich	(V)	508	2,81
381 HCl		Me-	Intermedio 45	3,4,5-*tris*(metiloxi)bencenotiol / *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124 (17), 4642-4646	(IV)	538	2,92

382 HCl		H-	Intermedio 14	3,4-dimetoxitiofenol / Avocado	(IV)	494	2,59
383 HCl		Me-	Intermedio 45	3-etoxitiofenol / Aldrich	(IV)	492	3,08

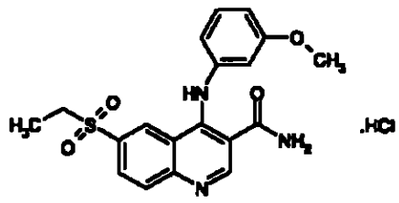
(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

(b) Procedimiento de aislamiento:

(IV) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).

(V) Cromatografía en columna sobre gel de sílice; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres.

Ejemplo 386. Clorhidrato de 6-(etilsulfonil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida



El Intermedio 37 (0,100 g) se combinó con (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina) (0,011 g), *terc*-butóxido potásico (0,025 g) y *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,008 g) en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió etanotiol (disponible en Aldrich, 0,023 ml) y la mezcla se agitó bajo irradiación por microondas (potencia de 40W) durante 8 min a 90°C. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 4 M en dioxano y después se repartió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se concentró al vació, dando 0,090 g de 6-(etiltio)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida bruta.

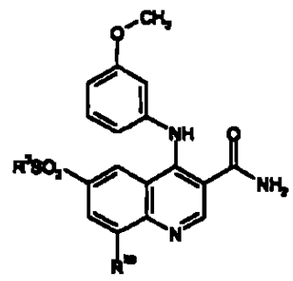
El sulfuro bruto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), se trató con

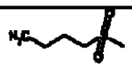
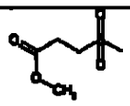
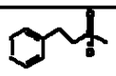
238

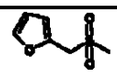
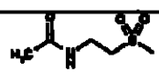
un exceso de oxona (0,375 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa 1 M de sulfito sódico y después se repartió entre diclorometano y una solución de bicarbonato sódico. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C). Después de la evaporación del disolvente se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

CL/EM R_t 2,30 min, *m/z* 386 [MH^+]

Los siguientes se prepararon de la misma manera que el Ejemplo 386:



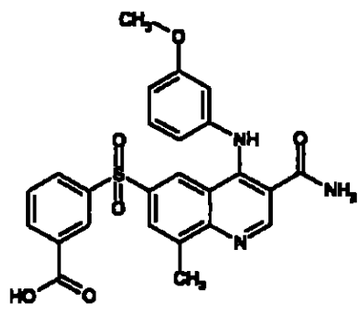
Ej. Nº (a)	R^3SO_2-	R^{1a}-	Material de partida	Reactivo de tiol / fuente	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
384 (b)		H-	Intermedio 14	isobutilmercaptano / Aldrich	414	2,56
387 HCl		H-	Intermedio 37	1-butanotiol / Aldrich	414	2,67
388 HCl		H-	Intermedio 37	3-mercaptopropionato de metilo / Fluka	444	2,39
389		H-	Intermedio	Fenetilmercaptano /	462	2,88

HCl			37	Aldrich		
390 HCl		H-	Intermedio 37	2-furanilmetanotiol / Aldrich	438	2,46
391 HCl		H-	Intermedio 37	2,2,2-trifluoroetanotiol / Aldrich	440	2,6
392 HCl		Me-	Intermedio 45	*N*-(2-mercaptoetil)acetamida / Aldrich	457	2,25

(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

(b) Procedimiento de aislamiento: HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A).

Ejemplo 393. Ácido 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolin)sulfonil]benzoico

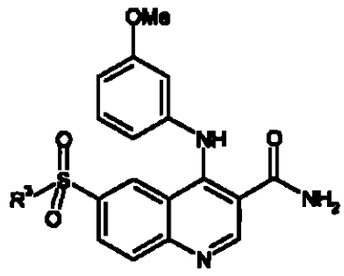


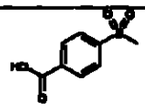
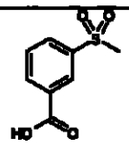
El Ejemplo 379 (0,1 g) se disolvió en metanol (5 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (1 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 4 h antes de enfriarse y dejarse en reposo a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con éter dietílico (50 ml), se acidificó a pH 4 (ácido clorhídrico 2 M) y se extrajo con acetato de etilo

(2 x 150 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido beige (0,082 g).

CL/EM R_t 2,82 min *m/z* 492 [MH^+].

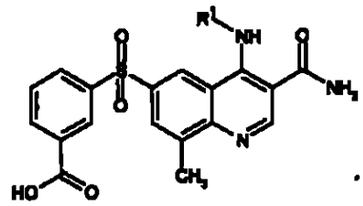
Los siguientes se prepararon de manera similar:

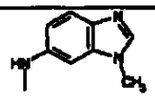
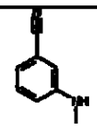
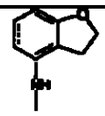


Ej. Nº (a)	R^3SO_2-	Material de partida	Proc. de aislamiento	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
394		Ejemplo 354	(II)	478	2,67
395		Ejemplo 355	(II)	478	2,65

(b) Procedimiento de aislamiento: (II) Procedimiento A de HPLC dirigida a masas

Los siguientes se prepararon a partir de los intermedios mostrados en la tabla de una manera similar al procedimiento mediante el cual se preparó el Ejemplo 393, mediante el Ejemplo 379, a partir del Intermedio 45.



Ej. Nº (a)	R^1NH-	Material de partida	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH⁺	EMCL R_t (min)
396 HCL		Intermedio 44	(IV)	516	2,25
397 HCl		Intermedio 46	(IV)	487	2,9
398		Intermedio 36	(I)	504	2,83

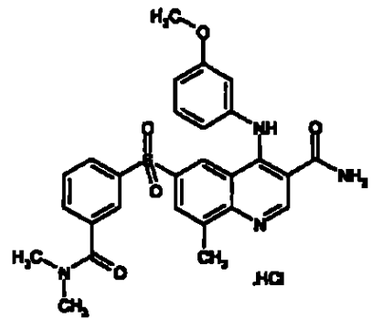
(a) Formas de Sal: HCl = clorhidrato

(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) Retirada por filtración y uso bruto.

(IV) Procedimiento C de HPLC preparativa dirigida a masas; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales clorhidrato.

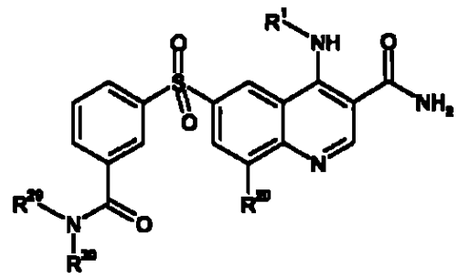
Ejempl 399. Clorhidrato de 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

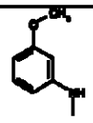
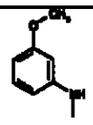
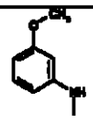
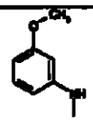
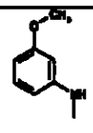


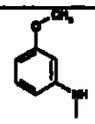
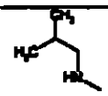
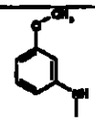
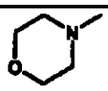
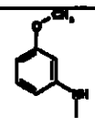
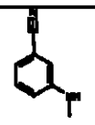
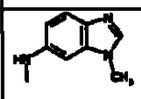
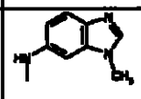
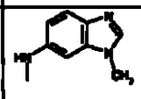
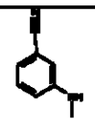
A una solución del Ejemplo 393 (0,082 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,071 g). La mezcla se agitó durante 20 min antes de añadir una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2 M, 0,8 ml, Aldrich). Después de 1 h más, se añadió más dimetilamina en tetrahidrofurano (2 M, 0,8 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato sódico acuoso (100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC dirigida a masas (Procedimiento C) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,022 g).

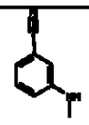
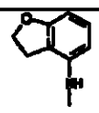
CL/EM R_t 2,61 min *m/z* 519 [MH^+].

Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejem. Número (a)	R^1NH-	R^{20}-	$R^{30}R^{30}N$-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
400 HCl		H-	Me_2N-	Ejemplo 395	solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	505	2,52
401 HCl		H-	H_2N-	Ejemplo 395	Solución de amoniaco 880 / Merck	477	2,42
402 HCl		H-	MeNH-	Ejemplo 395	solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	491	2,47
403 HCl		H-		Ejemplo 395	Pirrolidina / Lancaster	531	2,64
404 HCl		H-		Ejemplo 395	propilamina / Aldrich	519	2,74

405 (b)		H-		Ejemplo 395	Isobutilamina / Aldrich	533	2,76
406 HCl		H-		Ejemplo 395	Morfolina / Lancaster	547	2,51
407 HCl		H-		Ejemplo 395	Etanolamina / Aldrich	521	2,38
408 HCl		Me-	Me_2N-	Ejemplo 397	solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	514	2,71
409 HCl		Me-	Me_2N-	Ejemplo 396	solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	543	2,19
410 HCl		Me-	H_2N-	Ejemplo 396	Solución de amoniaco 880 / Merck	515	2,13
411 HCl		Me-	MeNH-	Ejemplo 396	solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	529	2,17
412 HCl		Me-	H_2N-	Ejemplo 397	solución 2 M de dimetilamina en	486	2,61

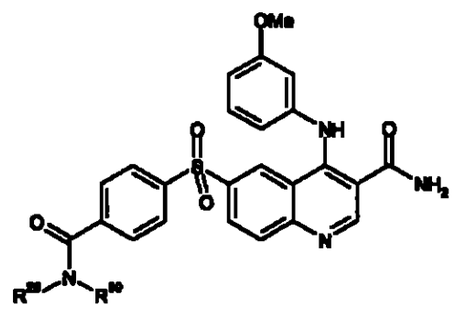
					tetrahidrofurano / Aldrich		
413 HCl		Me-	MeNH-	Ejemplo 397	solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	500	2,69
414 (c)		Me-	Me_2N-	Ejemplo 398	solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	531	2,65

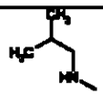
(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

(b) El Ejemplo 405 se aisló por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A).

(c) El Ejemplo 414 se aisló por tratamiento acuoso.

Los siguientes se prepararon de forma similar a partir del Ejemplo 394:



Ejemplo Número (a)	$R^{29}R^{30}N$-	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
415 HCl	H_2N-	solución de amoniaco 880 / Merck	(I)	477	2,45
416 HCl	MeHN-	solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	(I)	491	2,51
417 HCl		Pirrolidina / Lancaster	(I)	531	2,66
418 HCl		propilamina / Aldrich	(I)	519	2,75
419 HCl	Me_2N-	solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	(I)	505	2,53
420		Isobutilamina / Aldrich	(II)	533	2,8

(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

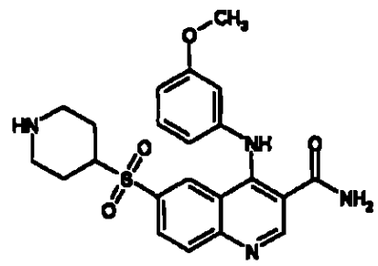
(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).

(II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A).

247

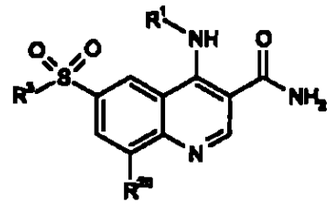
Ejemplo 421. 4-{[3-(Metiloxi)fenil]amino}-6-(4-piperidinilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

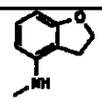
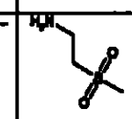
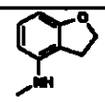
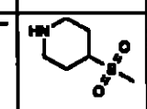
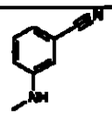
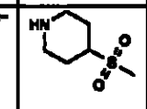
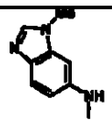
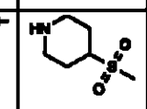
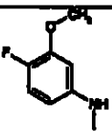
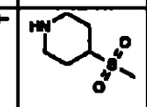
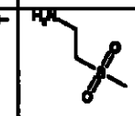
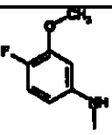
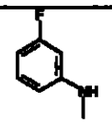
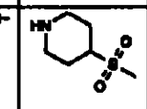


A una mezcla que contenía el Ejemplo 472 (1,3 g) en anisol (9 ml) se le añadió una solución de ácido trifluoroacético al 95% en agua (45 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 20 ml) y se trituró con éter dietílico, dando un sólido amarillo. El sólido se repartió entre carbonato potásico acuoso (300 ml) y cloroformo (300 ml) y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,1 g).

CL/EM R_t 1,94 min, *m/z* 441 [MH^+]

Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejemplo Número (a)	R^4NH-	R'-	R^3SO_2-	Material de partida	Procedimiento de aislamiento	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
422 TFA		Me-		Ejemplo 353	(I)	1,98	427
423		Me-		Ejemplo 352	(II)	467	1,97
470 TFA		Me-		Ejemplo 378	(III)	450	2,03
474 TFA		Me-		Ejemplo 376	(I)	479	1,77
476		Me-		Intermedio 55	(II)	473	2,10
477		Me-		Intermedio 56	(II)	433	2,03
561		Me-		Ejemplo 602	(IV)	403	1,93
587 HCl		Me-		Ejemplo 568	(V)	426	1,80

(a) Formas de sal: TFA = trifluoroacetato

(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales trifluoroacetato;

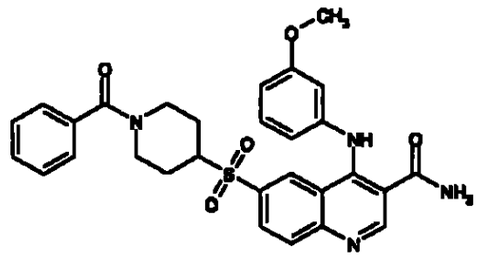
(II) Tratamiento acuoso de la mezcla de reacción bruta sin purificación adicional; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres;

(III) El producto bruto se trituró, dando el producto deseado y no se realizó purificación adicional; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales trifluoroacetato;

(IV) El producto se aisló por intercambio de iones SCX, dando la base libre.

(V) La mezcla de reacción se evaporó a sequedad; se asume que este procedimiento dio la sal clorhidrato.

Ejemplo 424. 4-{[3-(Metiloxi)fenil]amino}-6-{[1-(fenilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

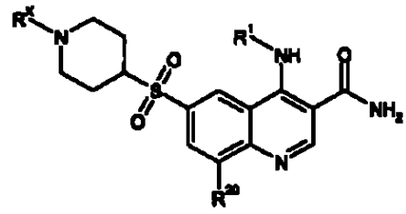


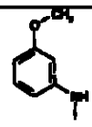
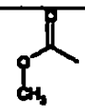
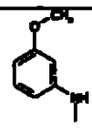
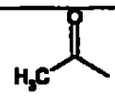
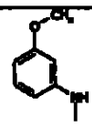
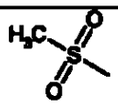
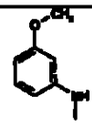
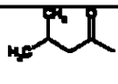
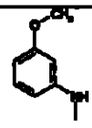
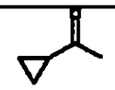
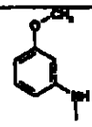
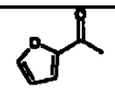
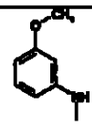
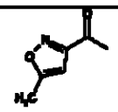
A una mezcla que contenía el Ejemplo 421 (0,050 g) y trietilamina (0,025 ml) en dioxano (2 ml) se le añadió cloruro de benzoílo (0,020 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a temperatura ambiente y después se diluyó con metanol (5 ml). La solución se aplicó a un cartucho de aminopropilo y se eluyó con metanol. El eluyente se evaporó y la goma residual se purificó por cromatografía sobre EFS eluyendo con un gradiente de metanol en cloroformo (del 0% al 10%), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,043 g).

250

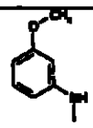
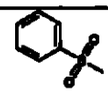
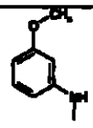
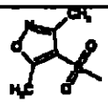
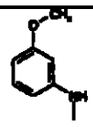
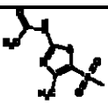
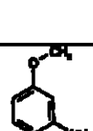
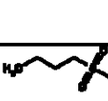
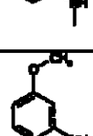
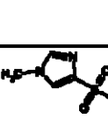
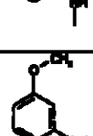
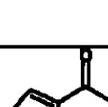
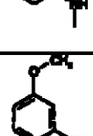
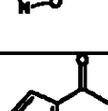
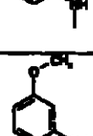
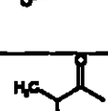
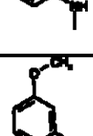
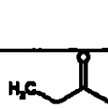
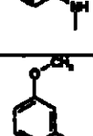
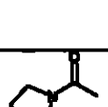
CL/EM R_t 2,63 min, *m/z* 545 [MH^+]

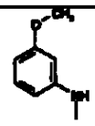
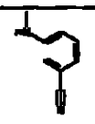
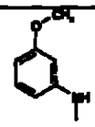
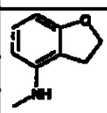
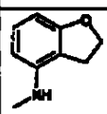
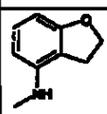
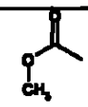
Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejem. Número (a)	R^1NH-	R^{20}-	R^X-	Material de partida	Electrófilo / fuente	Proc. de aislamiento	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
425		H-		Ejemplo 421	Cloroformiato de metilo / Aldrich	(II)	499	2,48
426		H-		Ejemplo 421	Cloruro de acetilo / Aldrich	(II)	483	2,27
427		H-		Ejemplo 421	Cloruro de metanosulfonilo / Aldrich	(V)	519	2,43
428		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 3-metilbutanoilo / Aldrich	(III)	525	2,81
429		H-		Ejemplo 421	Cloruro de Ciclopropanocarbonilo / Aldrich	(III)	509	2,42
430		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 2-furancarbonilo / Aldrich	(III)	535	2,5
431		H-		Ejemplo 421	cloruro de 5-metil-3-isoxazolcarbonilo / Maybridge	(III)	550	2,55

253

432		H-		Ejemplo 421	Cloruro de bencenosulfonilo / Aldrich	(IV)	581	2,9
433		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonilo / Avocado	(IV)	600	2,88
434		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo / Aldrich	(IV)	659	2,69
435		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 1-butanosulfonilo / Aldrich	(IV)	581	2,75
436		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo / Maybridge	(IV)	585	2,35
437		H-		Ejemplo 421	Cloruro de isoxazol-5-carbonilo / Lancaster	(III)	536	2,37
438		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 2-furancarbonilo	(III)	535	2,42
439		H-		Ejemplo 421	Cloruro de isobutirilo / Aldrich	(III)	511	2,42
440		H-		Ejemplo 421	Cloruro de propionilo / Aldrich	(III)	497	2,31
441		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 1-pirrolincarbonilo / Lancaster	(III)	536	2,44

442		Me-		Intermedio 54	Cloruro de 2-furancarbonilo / Aldrich	(I)	549	2,65
443		Me-		Ejemplo 470	Cloruro de 2-furancarbonilo / Aldrich	(I)	544	2,69
444		Me-		Ejemplo 470	Cloruro de ciclopropancarbonilo / Aldrich	(I)	518	2,63
445		Me-		Intermedio 54	Cloruro de ciclopropancarbonilo / Aldrich	(I)	523	2,57
446		Me-		Ejemplo 423	Cloruro de 2-furancarbonilo / Aldrich	(I)	561	2,66
447		Me-		Ejemplo 423	Cloruro de ciclopropancarbonilo / Aldrich	(I)	535	2,58
448 HCl		Me-		Ejemplo 423	Cloroformiato de metilo / Aldrich	(VI)	525	2,57

(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) Se purificó por cromatografía sobre una columna EFS.

(II) Tratamiento acuoso de la mezcla de reacción bruta sin purificación adicional.

(III) Se purificó usando un cartucho EFS (fase sólida de aminopropilo) seguido de cromatografía usando una columna EFS de sílice.

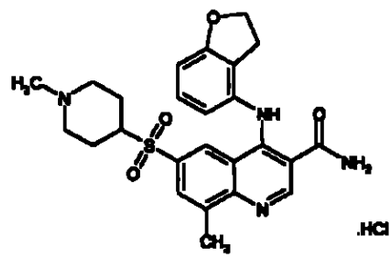
(IV) Se purificó usando un cartucho EFS (fase sólida de aminopropilo) seguido de trituración.

253

(V) Tratamiento acuoso de la reacción bruta seguido de trituración del producto bruto.

(VI) Tratamiento acuoso de la reacción bruta seguido de la adición de HCl diluido en dioxano y evaporación; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales clorhidrato.

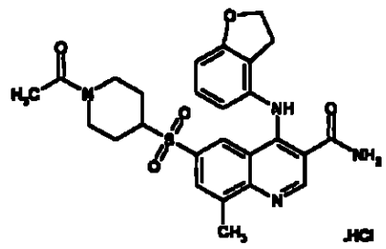
Ejemplo 449. Clorhidrato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[(1-metil-4-piperidinil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida



A una mezcla del Ejemplo 423 (0,050 g) y trietilamina (0,025 ml) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió yoduro de metilo (0,0075 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a temperatura ambiente y se concentró por insuflación en una atmósfera de nitrógeno. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (95:5), dio un sólido que se disolvió en dioxano (10 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,100 ml). Después de la evaporación por insuflación en una atmósfera de nitrógeno, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,028 g).

CL/EM R_t 1,99 min, *m/z* 481 [MH^+]

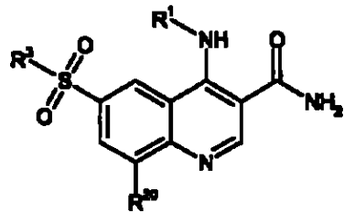
Ejemplo 450. Clorhidrato de 6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-3-quinolincarboxamida

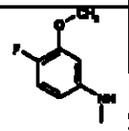
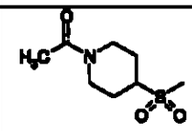
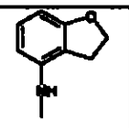
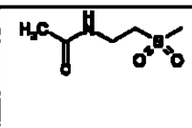
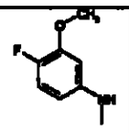
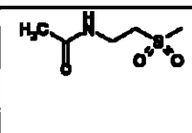
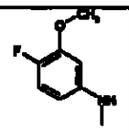
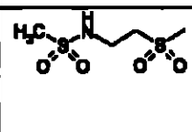
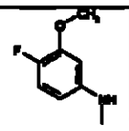
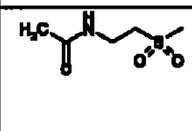
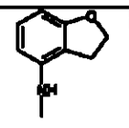
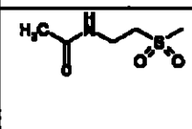
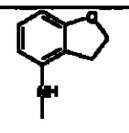
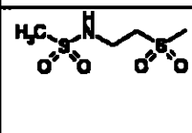
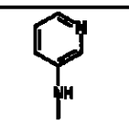
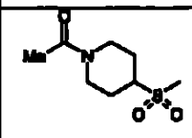


A una mezcla que contenía el Ejemplo 423 (0,050 g) en piridina (2 ml) se le añadió anhídrido acético (0,011 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a temperatura ambiente, se repartió entre cloroformo (100 ml) y una solución al 10% de carbonato sódico (100 ml), las fases se separaron mediante una sinterización hidrófoba y la fase orgánica se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,100 ml). Después de la evaporación por insuflación en una atmósfera de nitrógeno, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,021 g).

CL/EM R_t 2,32 min, *m/z* 509 [MH^+]

Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejem. Número (a)	R^1NH-	R -	R^2SO_2-	Material de partida	Electrófilo / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
451		Me-		Ejemplo 476	Anhídrido acético / Aldrich	(II)	515	2,31
452 HCl		Me-		Ejemplo 422	Cloruro de acetilo / Aldrich	(V)	469	2,14
453 HCl		Me-		Ejemplo 477	Anhídrido acético / Aldrich	(I)	475	2,15
454 HCl		Me-		Ejemplo 477	Cloruro de metanosulfonilo / Aldrich	(IV)	511	2,23
455 HCl		Me-		Ejemplo 477	Cloroformiato de metilo / Aldrich	(IV)	491	2,29
456		Me-		Ejemplo 422	Cloroformiato de metilo / Aldrich	(VI)	485	2,36
457		Me-		Ejemplo 422	Cloruro de metanosulfonilo / Aldrich	(VI)	505	2,31
531		Me-		Ejemplo 567	Anhídrido acético / Aldrich	(III)	468	2,00

(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) Como para el Ejemplo 450

(II) HPLC dirigida a masas (Procedimiento A)

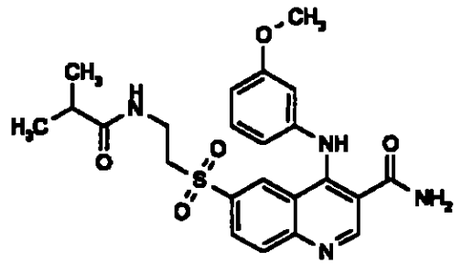
(III) Se purificó por EFS sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol

(IV) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C)

(V) Tratamiento acuoso seguido de la adición de HCl 4 M en 1,4-dioxano a una solución de cloroformo de la base libre, dando la sal clorhidrato.

(VI) Columna EFS de aminopropilo.

Ejemplo 473: 4-{[3-(Metiloxi)fenil]amino}-6-({2-[(2-metilpropanoil)amino]etil}sulfonil)-3-quinolincarboxamida

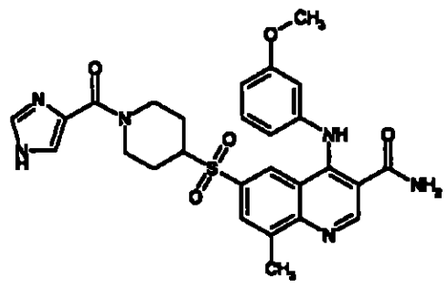


Una solución del Ejemplo 364 (0,052 g) en anisol (1 ml) se trató con una solución de ácido trifluoroacético al 95% en agua (5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y éter y se secó, dando un sólido amarillo (0,031 g). El sólido se trató con dioxano (2 ml) y la suspensión se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml) seguido de cloruro de isobutirilo (0,015 ml, Aldrich) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La solución se diluyó con metanol (5 m l) y

se aplicó a un cartucho EFS de aminopropilo. La elución con metanol dio una goma tras la evaporación del disolvente. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0% al 60% en cloroformo, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,017 g).

CL/EM R_t 2,22 min, *m/z* 471 [MH^+]

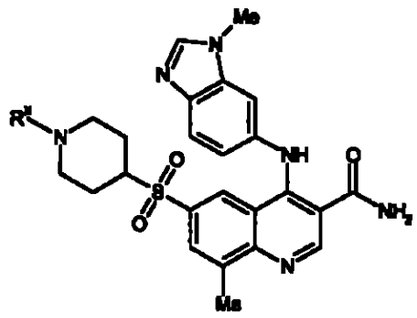
Ejemplo 458. 6-{[1-(1*H*-Imidazol-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}3-quinolincarboxamida



A una solución que contenía el Intermedio 54 (0,041 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron ácido imidazol-4-carboxílico (0,012 g, Aldrich), hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri-1-pirrolidinil)fosfonio (PyBop) (0,053 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 ml). La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró al vacío. La goma residual se purificó usando un cartucho EFS de aminopropilo eluyendo con metanol seguido de cromatografía sobre gel de sílice (cartucho EFS), eluyendo con un gradiente de metanol del 0% al 8% en cloroformo, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,031 g).

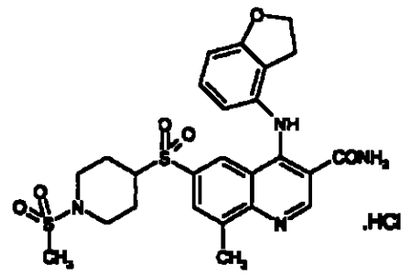
CL/EM R_t 2,32 min, *m/z* 549 [MH^+]

Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejemplo Número (a)	R^x-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
459		Ejemplo 474	ácido 2-furoico / Aldrich	573	2,15
460		Ejemplo 474	ácido ciclopropilmetanoico / Aldrich	547	2,12

Ejemplo 461. Clorhidrato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-{[1-(metilsulfonil)-4-piperidin]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

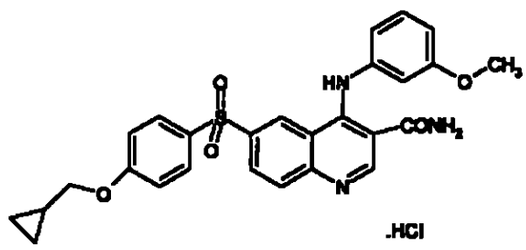


A una mezcla que contenía el Ejemplo 423 (0,050 g) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,009 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución al 10% de bicarbonato sódico

(100 ml), se separó y se secó. El sólido obtenido se disolvió en 1,4-dioxano y se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,100 ml). Después de la evaporación, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,021 g).

CL/EM R_t 2,5 min, *m/z* 545 [MH^+]

Ejemplo 462: Clorhidrato de 6-[[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfonil]-4-[(3-metoxifenil)amino]quinolina-3-carboxamida

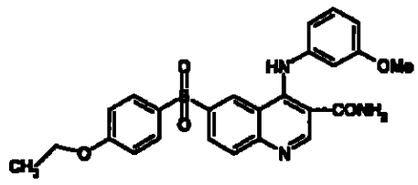


Se añadió tributilfosfina (0,05 ml) a una mezcla agitada del Ejemplo 360 (0,052 g), ciclopropilmetanol (0,028 g) y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,06 g) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a 20°C en una atmósfera de nitrógeno y la agitación se continuó a 20°C durante 3 h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,09 g).

CL/EM R_t 3,4 min, *m/z* 504 [MH^+]

260

Ejemplo 463: Clorhidrato de 6-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-[(3-metoxifenil)amino]quinolin-3-carboxamida

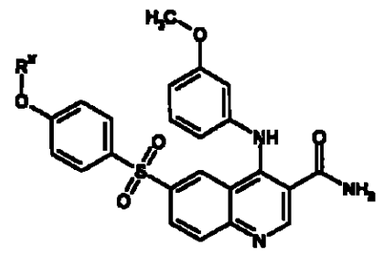


.HCl

Una mezcla agitada del Ejemplo 360 (0,05 g), yodoetano (0,35 ml) y carbonato potásico (0,02 g) en acetonitrilo (1,5 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. El disolvente se evaporó a sequedad. El sólido resultante se repartió entre diclorometano (2 x 15 ml) y agua (30 ml). Los extractos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El sólido residual se purificó por HPLC dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,033 g).

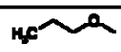
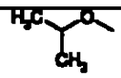
CL/EM R_t 2,87 min, *m/z* 478 [MH^+]

Los siguientes se prepararon de forma similar:



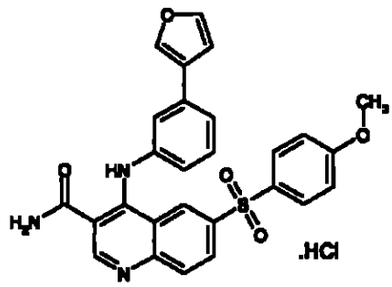
.HCl

261

Ejemplo Número (a)	R^xO-	Material de partida	Agente alquilante / fuente	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
464 HCl		Ejemplo 360	1-yodopropano / Aldrich	492	3,07
465 HCl		Ejemplo 360	2-yodopropano / Aldrich	492	3,00
466 HCl		Ejemplo 360	Yodociclopentano / Aldrich	518	3,24

(a) Forma de sal: HCl = clorhidrato.

Ejemplo 467: Clorhidrato de 4-[[3-(3-furil)fenil]amino]-6-[(4-metoxifenil)sulfonil]quinolin-3-carboxamida

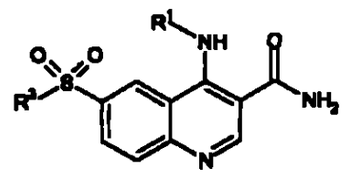


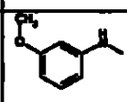
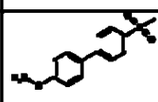
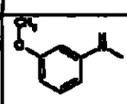
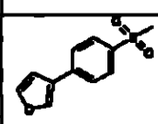
Una mezcla agitada del Ejemplo 254 (0,051 g), ácido 3-furanbórico (0,017 g, Aldrich), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 g) y una solución 2 M de carbonato sódico (1 ml) en dimetoxietano (2 ml) se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se vertió en una solución 2 M de carbonato sódico y se extrajo en diclorometano (2 x 15 m). Los extractos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,026 g).

CL/EM R_t 2,93 min, *m/z* 500 [MH^+]

Los siguientes se prepararon de forma similar:

264

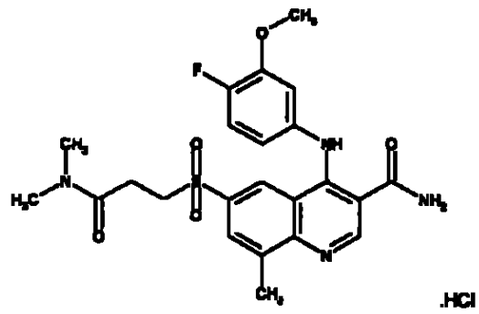


Ejemplo Nº	R^1NH-	R^2SO_2-	Material de partida	Ácido bórico / fuente	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
468 (a)			Ejemplo 366	ácido [4-(metiloxi)fenil]bórico / Aldrich	540	3,18
469 (b)			Ejemplo 366	ácido 3-furanbórico / Aldrich	500	3,02

(a) El Ejemplo 468 se aisló en forma de la base libre por trituración con éter.

(b) El Ejemplo 469 se aisló en forma de la base libre por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo.

Ejemplo 475. Clorhidrato de 6-{[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]sulfonil}-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-3-quinolincarboxamida

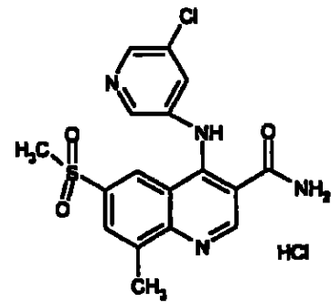


Una solución del Intermedio 53 (0,04 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se trató con oxona (0,22 g) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de

una solución 1 M de sulfito sódico (1 ml) y se extrajo en diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron usando una sinterización hidrófoba y se evaporaron al vacío y el producto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y se trató con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,016 g). Después de 5 min, se añadieron clorhidrato de dimetilamina (0,065 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,015 ml) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La solución resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La purificación cromatográfica por SCX (IST Isolute™, 10 g), eluyendo con metanol y amoniaco 2 M/metanol dio un aceite amarillo. La purificación adicional por HPLC dirigida a masas (Procedimiento C) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,009 g).

CL/EM R_t 2,34 min, *m/z* 489 [MH^+]

Ejemplo 540. Clorhidrato de 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

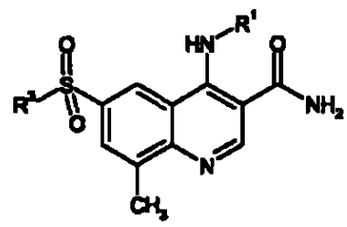


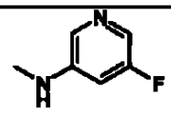
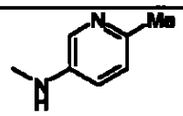
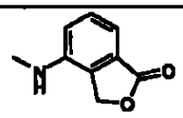
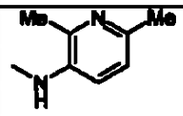
A una solución del Intermedio 33 (0,50 g) en *N,N*-dimetilformamida se el añadieron 5-cloro-3-piridinamina (0,032 g; Specs) y clorhidrato de piridina (0,029 g) y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 h. El disolvente se retiró por insuflación en una atmósfera de nitrógeno a 45°C. El residuo se trituró con acetonitrilo y el precipitado resultante se recogió por filtración, dando el

compuesto del título en forma de un sólido pardo.

CL/EM R_t 2,25 min *m/z* 391 [MH^+]

Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ej. Nº (a)	R^4NH-	R^3SO_2-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
539		$MeSO_2$-	Intermedio 33	5-Fluoro-3-piridinamina / Synchem OHG	(I)	375	2,2
541 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 33	6-Metil-3-piridinamina / AsymChem	(IV)	371	1,79
543 HCl		$MeSO_2$-	Intermedio 33	4-Amino-2-benzofuran-1(3*H*)-ona / documento EP0529636A1	(II)	412	2,25
601		$MeSO_2$-	Intermedio 33	2,6-dimetil-3-piridilamina / Lancaster	(III)	385	1,76

(a) Forma de sal: HCl = clorhidrato

(b) Procedimiento de aislamiento:

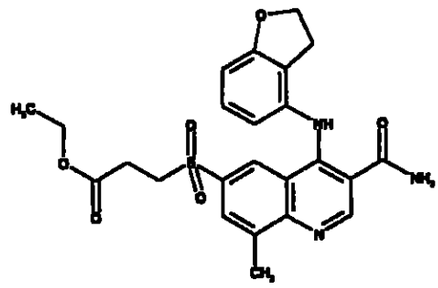
(I) Trituración con acetonitrilo seguido de elución a través de un cartucho EFS de aminopropilo con metanol.

(II) La reacción se realizó a 80°C en acetonitrilo y el producto se aisló por filtración de la mezcla de reacción.

(III) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A) seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3% en diclorometano.

(IV) Trituración con acetonitrilo seguido de aislamiento del producto por filtración.

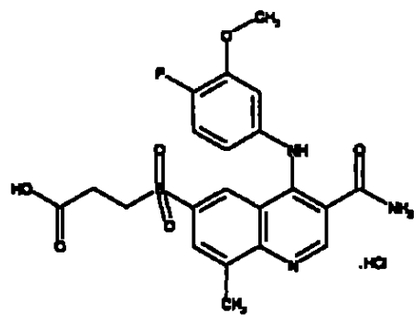
Ejemplo 480. 3-{[3-(Aminocarbonil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-quinolinil]sulfonil}propanoato de etilo



A una solución del Intermedio 57 (0,82 g) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se le añadió oxona (4,5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de inactivarse con una solución acuosa de sulfito sódico y extraerse con diclorometano (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron usando una sinterización hidrófoba, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,12 g).

CL/EM R_t 2,61 min *m/z* 484 [MH^+].

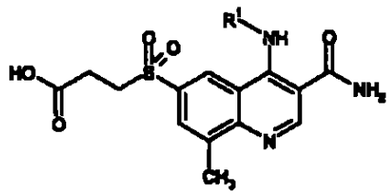
Ejemplo 481. Clorhidrato del ácido 3-[(3-(aminocarbonil)-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-quinolinil)sulfonil]propanoico

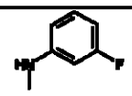
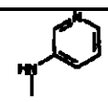


A una solución del Intermedio 53 (0,8 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió oxona (4,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h antes de inactivarse con una solución acuosa de sulfito sódico y extraerse con diclorometano (3 x 25 ml). Las fases acuosas se combinaron y se aplicaron a un cartucho Oasis, eluyendo con agua y metanol. Las fracciones de metanol se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a un cartucho EFS (Isolute, fase sólida de aminopropilo), eluyendo con metanol y amoniaco 2 M/metanol; la evaporación de la fracción de metanol/amoniaco dio un aceite naranja. La purificación adicional por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,003 g).

CL/EM R_t 2,23 min *m/z* 462 [MH^+].

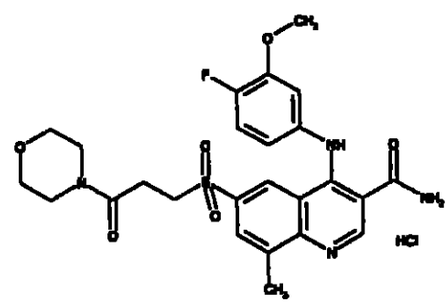
Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejemplo Número (a)	R^4NH-	Material de partida	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
549 HCl		Intermedio 59	432	2,38
550 HCl		Intermedio 60	415	1,92

(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

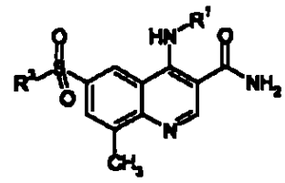
Ejemplo 482. Clorhidrato de 4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-{[3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

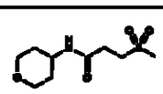
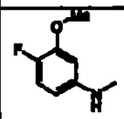
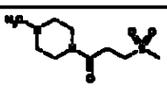
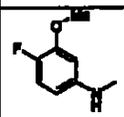
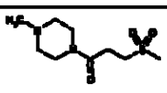
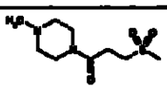
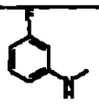


A una solución del Ejemplo 481 (0,035 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,029 g). Después de 5 min, se añadieron morfolina (0,007 ml, disponible en Aldrich) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,026 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se aplicó directamente a un cartucho SCX (IST Isolute™, 5 g). La elución con metanol y amoniaco 2 M/metanol dio un residuo naranja que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,006 g).

CL/EM R_t 2,37 min *m/z* 531 [MH^+].

Los siguientes se prepararon de forma similar:



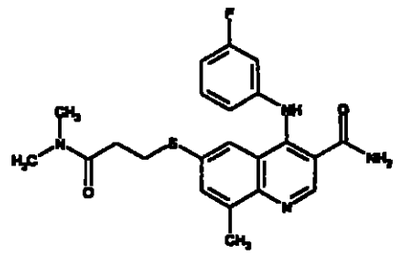
Ejemplo Número (a)	R^2SO_2-	R^4NH-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
483 HCl			Ejemplo 481	tetrahidro-2*H*-piran-4-amina / Aldrich	(II)	545	2,22
484 HCl			Ejemplo 481	1-metil-piperazina / Aldrich	(II)	544	1,84
508 HCl			Ejemplo 550	1-metil-piperazina / Aldrich	(II)	497	1,75
507 HCl			Ejemplo 549	1-metil-piperazina / Aldrich	(II)	514	1,98

(a) Forma de sal: HCl = clorhidrato

(b) Procedimiento de aislamiento: (II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).

269

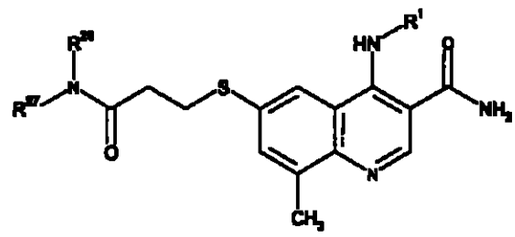
Ejemplo 551. 6-[[3-(Dimetilamino)-3-oxopropil]tio]-4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida



A una solución del Intermedio 59 (0 ,04 g) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,038 g). Después de 5 min, se añadieron clorhidrato de dimetilamina (0,026 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se aplicó directamente a un cartucho SCX (IST Isolute™, 5 g), eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol, dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja (0,038 g).

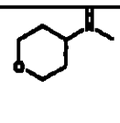
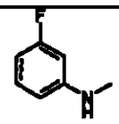
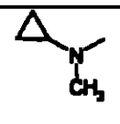
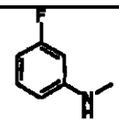
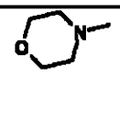
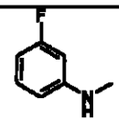
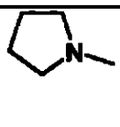
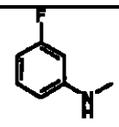
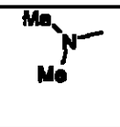
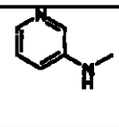
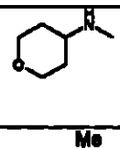
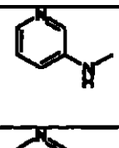
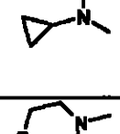
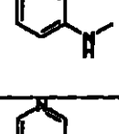
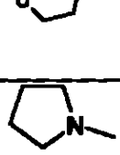
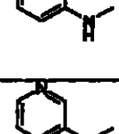
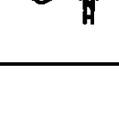
CL/EM R_t 2,39 min *m/z* 427 [MH^+].

Los siguientes se prepararon de forma similar:



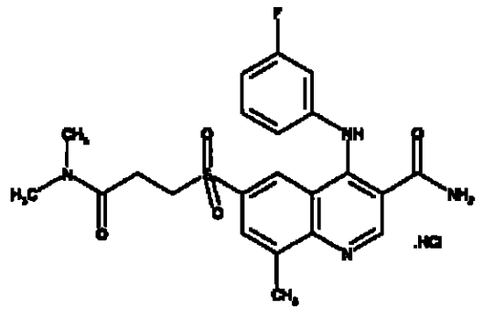
Ejemplo Número	$R^{26}R^{27}N$-	R^1NH-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)

272

552			Intermedio 59	tetrahidro-2*H*-piran-4-amina / Aldrich	483	2,34
553			Intermedio 59	ciclopropil(metil)amina / Karl Industries	453	2,56
554			Intermedio 59	Morfolina / Aldrich	469	2,36
555			Intermedio 59	Pirrolidina / Aldrich	453	2,49
556			Intermedio 60	Dimetilamina / Aldrich	410	2,03
557			Intermedio 60	tetrahidro-2*H*-piran-4-amina / Aldrich	466	2,01
558			Intermedio 60	ciclopropil(metil)amina / Karl Industries	436	2,20
559			Intermedio 60	Morfolina / Aldrich	452	2,03
560			Intermedio 60	Pirrolidina / Aldrich	436	2,13

271

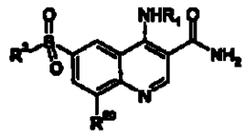
Ejemplo 485. Clorhidrato de 6-{[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]sulfonil}-4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

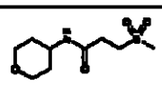
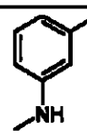


A una solución del Ejemplo 551 (0,038 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió oxona (0,22 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de inactivarse con una solución acuosa de sulfito sódico y extraerse con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron por filtración a través de una sinterización hidrófoba y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,015 g).

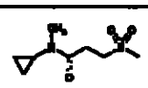
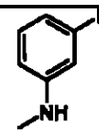
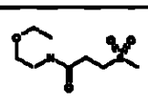
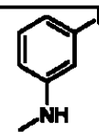
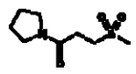
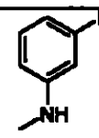
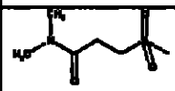
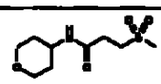
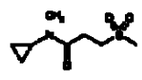
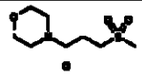
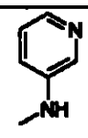
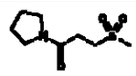
CL/EM R_t 2,31 min *m/z* 459 [MH^+].

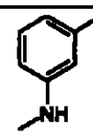
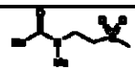
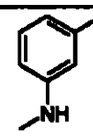
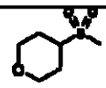
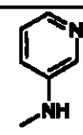
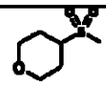
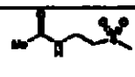
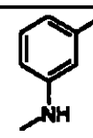
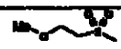
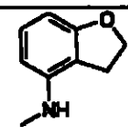
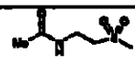
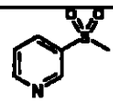
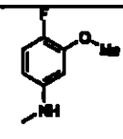
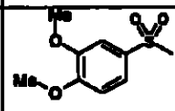
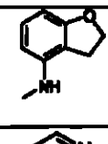
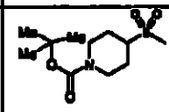
Los siguientes se prepararon de forma similar:

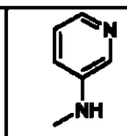
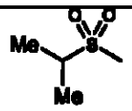
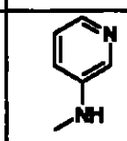
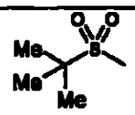
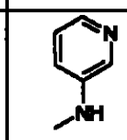
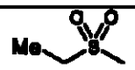
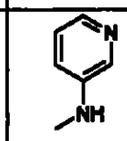
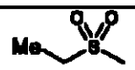
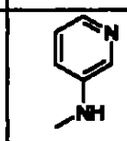
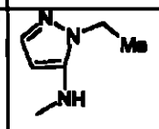
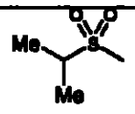
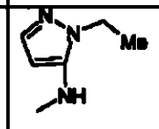
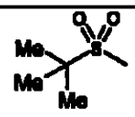
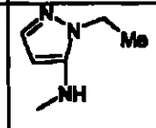
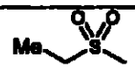
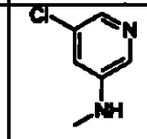
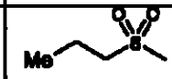
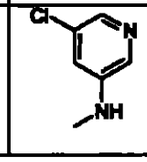


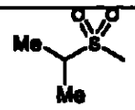
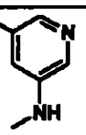
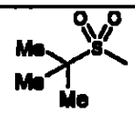
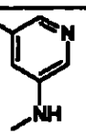
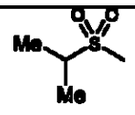
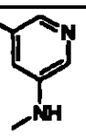
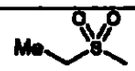
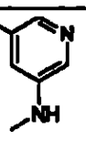
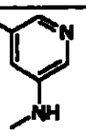
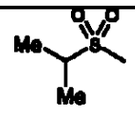
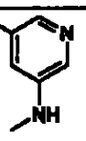
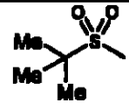
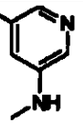
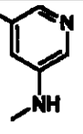
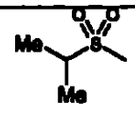
Ejem. Número (a)	R^3SO_2-	Material de partida	R^{8a}-	R^4NH-	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
486 HCl		Ejemplo 552	Me-		(II)	515	2,39

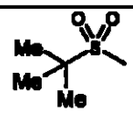
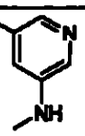
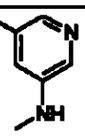
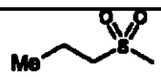
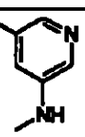
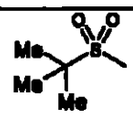
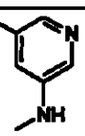
294

487 HCl		Ejemplo 553	Me-		(II)	485	2,62
488 HCl		Ejemplo 554	Me-		(II)	501	2,38
489 HCl		Ejemplo 555	Me-		(II)	485	2,49
490 HCl		Ejemplo 556	Me-		(II)	442	1,98
491 HCl		Ejemplo 557	Me-		(II)	498	1,95
492 HCl		Ejemplo 558	Me-		(II)	468	2,1
493 HCl		Ejemplo 559	Me-		(II)	484	1,96
494 HCl		Ejemplo 560	Me-		(II)	468	2,04
525 HCOOH		Ejemplo 563	Me-		(I)	413	2,00

526		Ejemplo 564	Me-		(I)	430	2,50
527		Ejemplo 681	Me-		(III)	459	2,30
529		Ejemplo 565	Me-		(IV)	444	2,5
530 HCl		Ejemplo 566	Me-		(II)	427	2,00
532		Ejemplo 570	Me-		(V)	445	2,20
533 HCl		Ejemplo 571	Me-		(II)	442	2,3
534 HCOOH		Ejemplo 572	Me-		(I)	428	1,8
535 HCOOH		Ejemplo 573	Me-		(I)	467	2,6
538 HCl		Ejemplo 574	Me-		(II)	520	2,83
568		Ejemplo 569	Me-		(VI)	526	2,80

578 HCl		Ejemplo 635	Me-		(II)	385	2,13
579 HCl		Ejemplo 636	Me-		(II)	385	2,08
580 HCl		Ejemplo 637	Me-		(II)	399	2,22
581 HCl		Ejemplo 634	Me-		(II)	371	1,95
582 HCl		Ejemplo 638	Cl-		(II)	391	2,07
583 HCl		Ejemplo 662	Me-		(II)	388	2,33
584 HCl		Ejemplo 664	Me-		(II)	402	2,4
585 HCl		Ejemplo 665	Me-		(II)	416	2,54
586 HCl		Ejemplo 646	Cl-		(II)	425	2,52
587 HCl		Ejemplo 647	Cl-		(II)	439	2,73

668 HCl		Ejemplo 648	Cl-		(II)	439	2,58
669 HCl		Ejemplo 649	Cl-		(II)	453	2,66
670 HCl		Ejemplo 644	Me-		(II)	419	2,47
671 HCl		Ejemplo 650	Me-		(II)	389	2,28
672 HCl		Ejemplo 651	Me-		(II)	403	2,49
673 HCl		Ejemplo 652	Me-		(II)	403	2,35
674 HCl		Ejemplo 653	Me-		(II)	417	2,47
675 HCl		Ejemplo 655	Cl-		(II)	423	2,49
676 HCl		Ejemplo 656	Cl-		(II)	423	2,43

677 HCl		Ejemplo 657	Cl-		(II)	437	2,54
678 HCl		Ejemplo 642	Me-		(II)	405	2,38
679 HCl		Ejemplo 643	Me-		(II)	419	2,53
680 HCl		Ejemplo 645	Me-		(II)	433	2,67

(a) Forma de sal:HCl = clorhidrato

HCOOH = formiato

(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A)

(II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C)

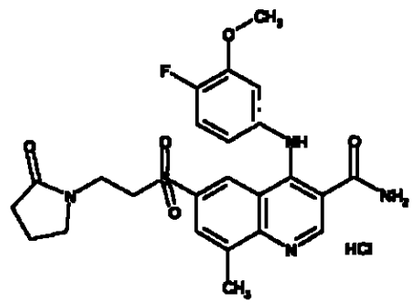
(III) Tratamiento acuoso

(IV) Intercambio iónico SCX eluyendo con amoniaco 2 M en metanol

(V) Trituración con metanol y recogida del producto por filtración

(VI) Cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/acetato de etilo

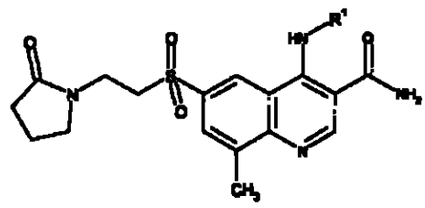
Ejemplo 495. Clorhidrato de 4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-{[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

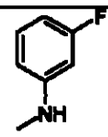


A una solución del Ejemplo 477 (0,03 g) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió 4-bromobutirato de etilo (0,01 ml, disponible en Aldrich). La mezcla se calentó a 120°C durante 48 h. El disolvente se evaporó al vacío. La purificación por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,007 g).

CL/EM R_t 2,3 min *m/z* 501 [MH^+].

Los siguientes se prepararon de forma similar:

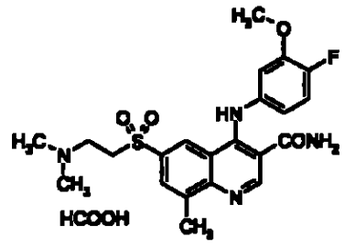


Ejemplo Número (a)	R^1NH-	Material de partida	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
514 HCl		Ejemplo 561	471	2,29

(a) Forma de sal HCl = clorhidrato

278

Ejemplo 518. Sal formiato de 6-{[2-(dimetilamino)etil]sulfonil}-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-3-quinolincarboxamida

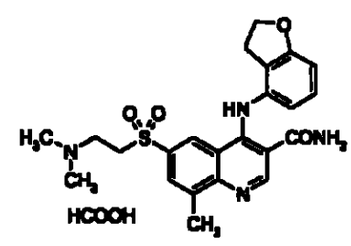


A una mezcla agitada del Ejemplo 477 (0,05 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (1 ml) se le añadieron yoduro de metilo (0,033 g) y trietilamina (0,032 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla se aplicó directamente a un cartucho EFS (1 g) y se eluyó con metanol al 4% en cloroformo; el eluyente se evaporó al vacío y el residuo se purificó usando HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,003 g).

CL/EM R_t 2,01 min, *m/z* 461 [MH^+]

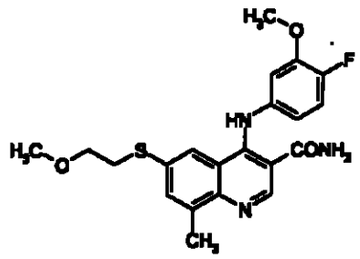
Ejemplo 519. Sal formiato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-{[2-(dimetilamino)etil]sulfonil}-8-metil-3-quinolincarboxamida

El Ejemplo 519 se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 518 a partir del Ejemplo 422, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,005 g).



CL/EM R_t 1,94 min, *m/z* 455 [MH^+]

Ejemplo 521. 4-{[4-Fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-{[2-(metiloxi)etil]tio}-3-quinolincarboxamida

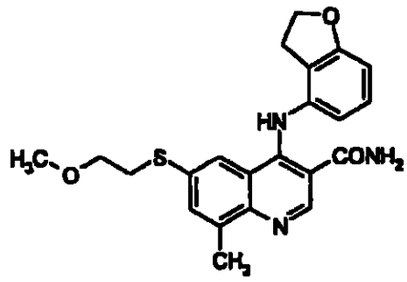


A una solución del Ejemplo 337 (0,05 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,015 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, momento en el que se le añadió yoduro de metilo (0,0078 ml); la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y agua, las fases se separaron mediante una sinterización hidrófoba y la fase orgánica se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,025 g).

CL/EM R_t 2,46 min, *m/z* 416 [MH^+]

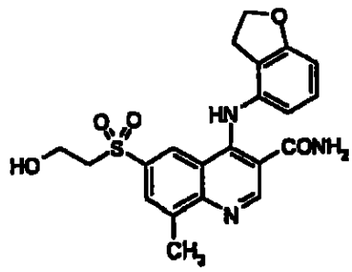
Los siguientes se prepararon de forma similar al Ejemplo 528:

Ejemplo 571. 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[[2-(metiloxi)etil]tio]-3-quinolincarboxamida



CL/EM R_t 2,40 min, *m/z* 410 [MH^+]

Ejemplo 523. 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-[(2-hidroxietil)sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida

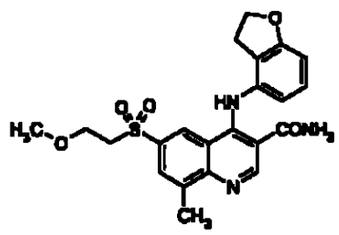


A una solución del Ejemplo 528 (0,05 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió oxona (0,311 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de inactivarse con una solución acuosa de sulfito sódico con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío y la mezcla se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,035 g).

CL/EM R_t 2,1 min, *m/z* 428 [MH^+]

Ejemplo 524. 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[[2-

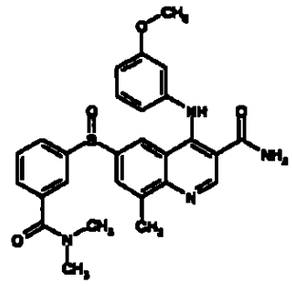
(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida



A una solución del Ejemplo 523 (0,018 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,0017 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, momento en el que se le añadió yoduro de metilo (0,0026 ml), la agitación se continuó durante 18 h a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El producto bruto se purificó usando HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,0024 g).

CL/EM R_t 2,3 min, *m/z* 442 [MH^+]

Ejemplo 536. 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfinil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

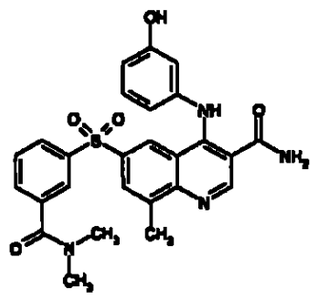


A una mezcla que contenía el Ejemplo 544 (0,10 g) en *N,N*-

dimetilformamida (10 ml) se le añadió oxona(0,253 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h a temperatura ambiente y después se inactivó con una solución de sulfito sódico (0,25 g) en agua (10 ml), se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,028 g).

CL/EM R_t 2,24 min, *m/z* 503 [MH^+]

Ejemplo 537. 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-[(3-hidroxifenil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

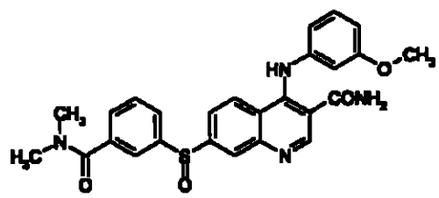


Una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 M, 2,2 ml) se añadió gota a gota a una mezcla enfriada con hielo que contenía el Ejemplo 478 (0,35 g) en diclorometano (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se trató con una porción más de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 M, 2,2 ml) y se agitó durante 5 h más. La mezcla se inactivó con metanol (1 ml) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml), el extracto orgánico se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a

masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,075 g).

CL/EM R_t 2,46 min, *m/z* 505 [MH^+]

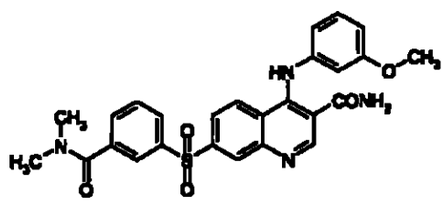
Ejemplo 575: 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfinil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida



Una mezcla que contenía el Intermedio 65 (0,15 g), paladio al 10% sobre carbono activado (0,04 g) y trietilamina (5 ml) en etanol (25 ml) y *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 4 h. La suspensión se filtró a través de celite, el residuo se lavó con etanol/*N,N*-dimetilformamida (3:1, 50 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,035 g).

CL/EM R_t 2,32 min, *m/z* 489 [MH^+]

Ejemplo 545: 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

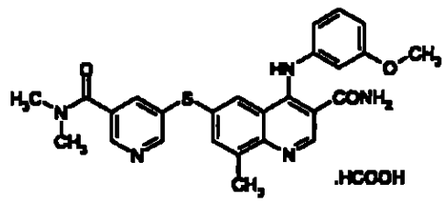


Se añadió en porciones oxona(0,22 g) a una solución agitada del Ejemplo 575 (0,035 g) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h, se añadió una porción más de oxona(0,17 g) y la mezcla se agitó durante 5 h más. La reacción se interrumpió con una solución de sulfito sódico (1,2 g) en agua (15 ml), se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml)U. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color ante (0,035 g).

CL/EM R_t 2,66 min, *m/z* 505 [MH^+]

Ejemplo 576. 6-({5-[(Dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}tio)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida, sal formiato

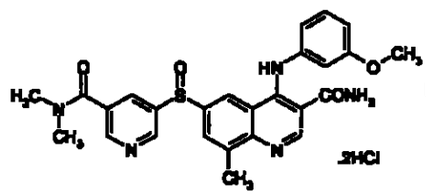


Una mezcla agitada del Intermedio 45 (0,47 g), Intermedio 69 (0,37 g), yoduro de cobre (0,06 g) y carbonato potásico (0,47 g) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (10 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,1 g).

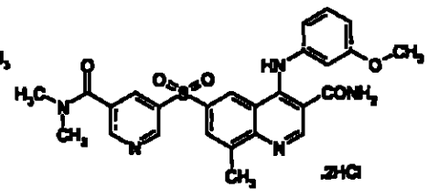
CL/EM R_t 2,35 min, *m/z* 488 [MH^+]

Ejemplo 547. Clorhidrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfinil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida y

Ejemplo 546. Clorhidrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida



Ejemplo 547



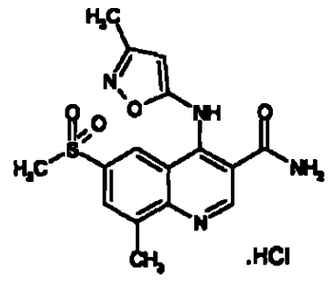
Ejemplo 546

Se añadió en porciones oxona(1,2 g) a una solución agitada del Ejemplo 576 (0,1 g) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h y después se inactivó con una solución de sulfito sódico (3 g) en agua (30 ml). La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C), dando el Ejemplo 546 en forma de un sólido amarillo (0,010 g) y el Ejemplo 547 en forma de un sólido amarillo (0,041 g).

Ejemplo 546: CL/EM R_t 2,57 min, *m/z* 520 [MH^+]

Ejemplo 547: CL/EM R_t 2,12 min, *m/z* 504 [MH^+]

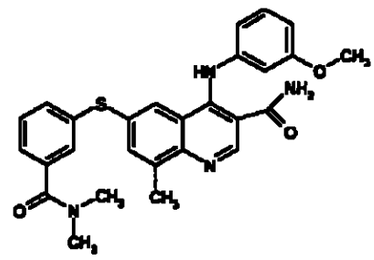
Ejemplo 586. Clorhidrato de 8-metil-4-[(3-metil-5-isoxazolil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



A una suspensión agitada de hidruro sódico (0,008 g; dispersión al 60% en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida seca (1 ml) se le añadió [(3-metil-5-isoxazolil)metil]amina (disponible en Aldrich) (0,020 g) y la mezcla se calentó a 80°C durante 30 min. Se añadió una suspensión del Intermedio 33 (0,020 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla se inactivó mediante la adición gota a gota de etanol (0,1 ml). La mezcla se cargó en un cartucho SCX de 2 g, se lavó con metanol y el producto se eluyó con amoniaco "880" al 10% en metanol. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,009 g).

CL/EM R_t 2,23 min, *m/z* 361 [MH^+]

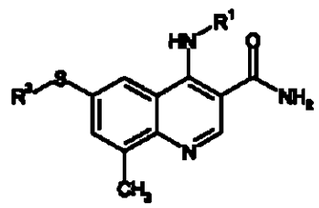
Ejemplo 544. 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}tio)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

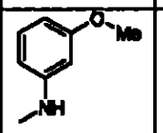
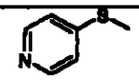
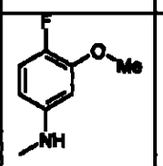
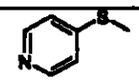
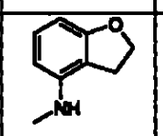
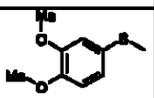


Una mezcla agitada del Intermedio 45 (50 g), Intermedio 28 (40 g) y carbonato potásico (40 g) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (500 ml) se purgó de aire (por evacuación del recipiente y rellenado tres veces con nitrógeno) y se dejó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de cobre (I) (5 g) y la mezcla se calentó a 90°C durante 23 h. La mezcla se enfrió a 20°C y se vertió en agua (2,5 l). El sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se aspiró parcialmente seco. El sólido húmedo se disolvió en cloroformo (4 l) y se lavó con una solución 1 N de hidróxido sódico (1 l), seguido de agua (2 x 1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó, dejando un sólido pegajoso. El sólido se cristalizó en etanol caliente (650 ml), dando el compuesto del título en forma de un sólido (45,1 g).

CL/EM R_t 2,60 min, *m/z* 487 [MH^+].

Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejemplo Número (a)	R^1NH-	R^2S-	Material de partida	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH^+	EMCL R_t (min)
562			Intermedio 45	(I)	417	2,27
573 HCl			Intermedio 35	(II)	435	2,56
574			Intermedio 36	(III)	487	2,86

(a) Forma de sal: HCl = clorhidrato

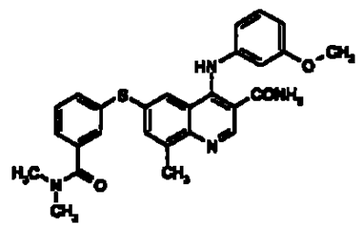
(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) Tratamiento acuoso seguido de trituración con éter y filtración.

(II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).

(III) Trituración con éter y filtración.

Ejemplo 544. 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}tio)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida (síntesis alternativa)

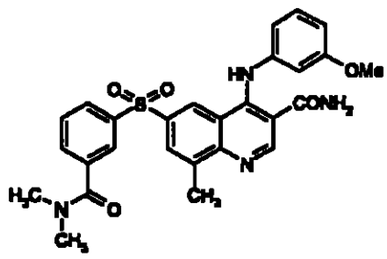


El Intermedio 45 (5,0 g), el Intermedio 28 (2,89 g), yoduro de cobre (0,506 g) y carbonato potásico (2,94 g) se añadieron a 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (DMPU, 25 ml) y la suspensión agitada resultante se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C

durante 7 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron DMPU (20 ml) y agua (80 ml) que contenía piridina (0 ,43 g) y la suspensión se calentó a 100°C. La solución resultante se sembró con cristales del Ejemplo 544 y se agitó durante 1 h a 100°C. La suspensión se enfrió gradualmente durante 6 h, dejando que cristalizase el producto. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó a 40°C al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (3,9 g).

CL/EM R_t 2,58 min, *m/z* 487 [MH^+].

Ejemplo 478. 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida (síntesis alternativa)



A una solución del Ejemplo 544 (29 g) en *N,N*-dimetilformamida (290 ml) enfriada en un baño de agua se le añadió en porciones oxona (87 g) durante 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h y después se vertió en una solución enfriada (5°C) de metabisulfito sódico (45 g) en agua (2 l). Después de agitar durante 35 min, la mezcla se extrajo con cloroformo (2 l + 3 x 800 ml). Los extractos de cloroformo combinados se lavaron con agua (3 x 600 ml) y los lavados acuosos se extrajeron con cloroformo (600 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó, dejando un sólido que se secó al vacío a 40°C durante 3 días, proporcionando

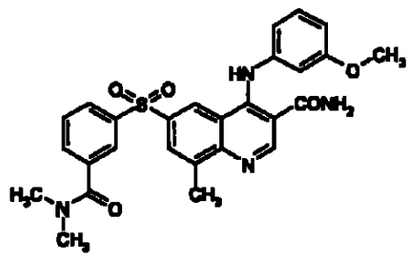
el compuesto del título (27,8 g).

CL/EM R_t 2,62 min, *m/z* 519 [MH^+].

El sólido se cristalizó en etanol caliente que contenía agua al 20% (5 l), dando el compuesto del título (20,2 g).

CL/EM R_t 2,62 min, *m/z* 519 [MH^+].

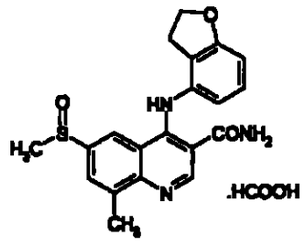
Ejemplo 478. 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-[(3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida (procedimiento alternativo)



A una solución del Ejemplo 544 (3,5 g) en ácido acético glacial (18 ml) y agua (3,5 ml) se le añadió en porciones de oxona (5,76 g) durante 15 min. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 20°C y el exceso de oxona se inactivó con una solución de sulfito sódico (0,545 g) en agua (3,5 ml). La mezcla se diluyó con ácido acético glacial (11 ml) y agua (21 ml), se calentó a 90°C, se trató gota a gota durante 30 min con hidróxido sódico acuoso 2 M (20 ml) y se enfrió a 25°C durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (25 ml x 3) y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,0 g).

CL/EM R_t 2,54 min, *m/z* 519 [MH^+].

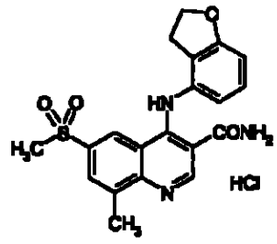
Ejemplo 588: Sal formiato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfinil)-3-quinolincarboxamida



A una suspensión del Ejemplo 577 (0,04 g) en metanol (10 ml) se le añadió peryodato sódico (0,023 g) en agua (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó usando HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,017 g).

CL/EM R_t 2,0 min, *m/z* 382 [MH^+]

Ejemplo 307. Clorhidrato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida (síntesis alternativa).

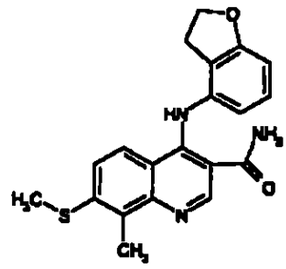


A una solución del Ejemplo 577 (0,04 g) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadió oxona (0,337 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se inactivó mediante la adición de una solución al 10% de sulfito sódico (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y la fase

orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,018 g).

CL/EM R_t 2,2 min, *m/z* 398 [MH^+]

Ejemplo 688. 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-7-(metiltio)-3-quinolincarboxamida

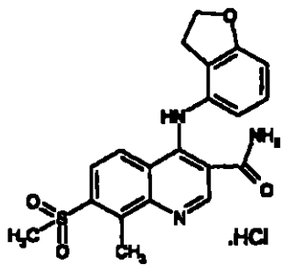


Una mezcla agitada del Intermedio 104 (0,50 g), metanotiolato sódico (0,35 g), carbonato potásico (0,43 g) y yoduro de cobre (I) (0,025 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (50 ml) y se agitó durante 15 min. El material sólido se retiró por filtración, se secó al vacío a 80°C durante 2 h y se llevó a ebullición en etanol:agua 15:1 (50 ml) durante 30 min. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,163 g).

CL/EM R_t 2,40 min, *m/z* 366 [MH^+]

293

Ejemplo 548. Clorhidrato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-7-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



El Ejemplo 548 se preparó a partir del Ejemplo 688 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 129, pero sin la adición de anisol a la mezcla de reacción, usando 10:1 de *N,N*-dimetilformamida:agua como disolvente, y purificando por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).

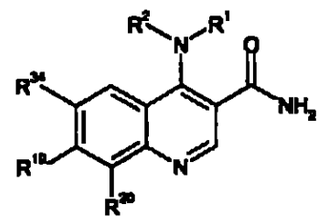
CL/EM R_t 2,50 min, *m/z* 398 [MH^+]

296

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que

R^1 es

alquilo C_{1-6};

cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7}(alquilo C_{1-4})- donde el cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O y OH;

cicloalquilo C_{4-7} condensado a un anillo arilo;

arilo o aril(alquilo C_{1-6})- donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-$CONR^6$-, alquil C_{1-6}-CO-, halógeno, $-CF_3$, $-(CH_2)_mOH$, $-OCF_3$, alcoxi C_{1-6}-, alcoxi C_{1-6}(alquilo C_{1-4})-, alcoxi C_{1-6}-alcoxi C_{2-6}-, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, -CN, R^4R^5NCO, R^7R^8N-,

$R^9R^{10}NCONR^{11}$-, $HO(CH_2)_{2-6}O$-, $R^{12}R^{13}NSO_2(CH_2)_m$-, (4-morfolinil)-alcoxi C_{2-6}, -$NR^{14}SO_2$-alquilo C_{1-6}, ariloxi, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}), CO_2H, $R^{21}R^{22}N$-(alquilo C_{1-4})-, alcoxi C_{1-6}-$CONR^{23}(CH_2)_m$-, arilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6});

arilo condensado con un anillo cicloalquilo C_{4-7}, donde el anillo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más =O;

arilo condensado con un anillo heterociclilo, donde el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, -COC-alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4};

heteroarilo o heteroaril-(alquilo C_{1-6})-, donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: alquilo C_{1-6}, aril-(alquilo C_{1-4}), alcoxi C_{1-6}, halógeno, alcoxi C_{1-6}-CO; o

heterociclilo opcionalmente condensado con un anillo arilo o heteroarilo.

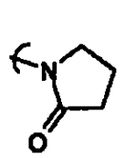
R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

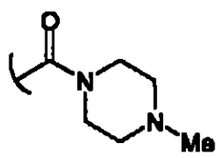
R^{34} es un grupo de fórmula:



en la que R^3 es

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre –OH, -$NR^{16}COR^{15}$, -$NR^{17}R^{18}$, -CO_2R^{24}, alcoxi C_{1-6}-$CONR^{25}$-, -$CONR^{26}R^{27}$, alcoxi C_{1-6}-, alquil C_{1-6}-SO_2NR^{33}-, o un grupo que tiene una de la siguientes fórmulas;





cicloalquilo C_{3-7};

arilo o aril-(alquilo C_{1-6})-, donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}-, halógeno-, alcoxi C_{1-6}-, -CO_2R^{28}, -CH_2CO_2H, -OH, arilo (opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6}), heteroarilo, -$CONR^{29}R^{30}$, cicloalcoxi C_{3-7}, cicloaquil C_{3-7}-(alcoxi C_{1-6})-, -CF_3;

heteroarilo o heteroaril-(alquilo C_{1-6})- donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} o –$CONR^{29}R^{30}$; o

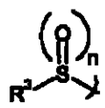
heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}-, alquil C_{1-6}-CO-, cicloalquil C_{3-7}-CO-, heteroaril-CO- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4}-), alcoxi C_{1-6}-CO-, aril-CO-, $R^{31}R^{32}NCO$-, alquil C_{1-6}-SO_2-, aril-SO_2, -heteroaril-SO_2 (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-4}-CONH-).

El heterociclilo se une al resto $S(=O)_m$ a través de un átomo de carbono.

m es 0-6;

n es 0, 1 ó 2;

R^{19} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o un grupo de fórmula:



R^{20} es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, halógeno o alcoxi C_{1-6};

R^{4-16}, R^{21-25}, R^{28} y R^{31-33} representan independientemente H, alquilo C_{1-6};

R^{26} y R^{27} representan independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo;

R^{29} y R^{30} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH;

R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{17} y R^{18} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{26} y R^{27} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R^{29} y R^{30} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

con la condición de que R^{34} y R^{19} no pueden representar ambos $R^3S(=O)_n$-.

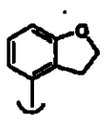
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^1 se selecciona entre

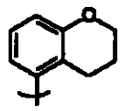
arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

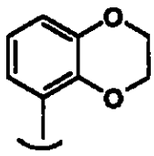
alquilo C_{1-6}, halógeno, alcoxi C_{1-6}-, -CN, $-(CH_2)_m(OH)$, alquil $C_{1-6}CO$-;
arilo condensado con un anillo heterociclilo,
heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: alquilo C_{1-6}, halógeno, o
grupos alcoxi C_{1-6}.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde R^1 se selecciona entre benzotiazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, piridilo y pirazolilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^1 se selecciona entre







5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^1 se selecciona entre
arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

entre: metilo, flúor, cloro, -CN, -OMe, -OH, -COMe

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo, etilo, flúor, cloro o metoxi.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^1 se selecciona entre 3-(metiloxi)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluoro-3-(metiloxi)fenilo, 3-acetilfenilo, 4-hidroxi-3-(metiloxi)fenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 1-metil-1*H*-bencimidazolil-6-ilo, 1-metil-1*H*-indazol-6-ilo, 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 3-piridinilo, 1-etil-1*H*-pirazol-5-ilo, 5-metil-3-piridinilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 5-fluoro-3-piridinilo, 5-cloro-3-piridinilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^2 es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^3 se selecciona entre:

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-NR^{16}COR^{15}$; $-CONR^{28}R^{27}$,

cicloalquilo C_{3-7};

arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}-, alcoxi C_{1-6}-, $CONR^{29}R^{30}$;

heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquil C_{1-6}-CO-, cicloalquil C_{3-7}-CO-, heteroaril-CO-.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^3 se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, *terc*-butilo, isopropilo, $MeCONH(CH_2)_2$-, $Me_2NCO(CH_2)_2$-;
ciclopentilo;
arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metoxi, metilo, -$CONMe_2$;
heterociclilo que está opcionalmente sustituido con o uno más sustituyentes seleccionados entre MeCO-, ciclopropil-CO, 2-furil-CO-.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^3 es 4-(metiloxi)fenilo, fenilo, 3-[(dimetilamino)carbonil]fenilo, 4-metilfenilo, 3,4-*bis*(metiloxi)fenilo, 3,4,5-*tris*(metiloxi)fenilo, 3-(etiloxi)fenilo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^3 es un grupo piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre MeCO-, ciclopropil-CO, 2-furil-CO-.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^3 es 1-acetil-4-piperidinilo, 1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinilo o 1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinilo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R^{20} es hidrógeno, metilo, etilo, flúor o cloro.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde n es 2.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

4-[(3-metilfenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-clorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

6-(ciclopentilsulfonil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-3-quinolincarboxamida,

4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil }-3-quinolincarboxamida,

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-[[2-(acetilamino)etil]sulfonil}-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-[[2-(acetilamino)etil]tio}-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[[4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-acetilfenil)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-(fenilsulfonil)-3-

quinolincarboxamida,

7-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida,

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-acetilfenil)amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilamino)-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

4-[(3-clorofenil)amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-

quinolincarboxamida

4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-metil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-{[5-(metiloxi)-3-piridinil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(3-metilfenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-quinolinil)sulfonil]benzoato de metilo

6-{[3,4-*bis*(metiloxi)fenil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

clorhidrato de 8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[3,4,5-*tris*(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida

6-{[3,4-*bis*(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

6-{[3-(etiloxi)fenil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

6-{[2-(acetilamino)etil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida,

6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-3-quinolincarboxamida,

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida;

6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-

quinolincarboxamida

6-{[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-quinolincarboxamida

6-{[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-3-quinolincarboxamida

6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-({2-[(metilsulfonil)amino]etil}sulfonil)-3-quinolincarboxamida

6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-3-quinolincarboxamida

6-{[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]sulfonil}-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-3-quinolincarboxamida

4-[(2,3-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

clorhidrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,

8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-

306

quinolincarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

4-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfinil)-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

8-etil-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(3-cianofenil)amino]-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-etil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-etil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-fluoro-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(propilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

39

6-(etilsulfonil)-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

8-cloro-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(propilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

4-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida

6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-3-quinolincarboxamida
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es
8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-6-{[4-(metiloxil)fenil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida,
clorhidrato de 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,
6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida,
4-[(3-cianofenil)amino]-6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-{[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil}-8-metil-3-quinolincarboxamida
4-(2;3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-({2-[(metilsulfonil)amino]etil}sulfonil)-3-quinolincarboxamida
clorhidrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{[3-(metiloxi)fenil]amino}-3-quinolincarboxamida
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un procedimiento para la profilaxis o tratamiento de una afección médica en un mamífero, tal como un ser humano, para el que se recomienda un inhibidor selectivo de PDE4, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de formula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

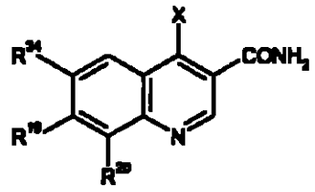
21. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos distintos.

22. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes terapéuticos distintos.

23. El uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una afección clínica para la que se recomienda un inhibidor selectivo de PDE4.

24. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, el cual comprende:

(i) tratar un compuesto de fórmula II:



(II)

en la que R^{34}, R^{19} y R^{20} son como se han definido en la reivindicación 1, y X representa un átomo de halógeno, con una amina de fórmula R^1R^2NH, donde R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1;

(ii) desprotección de derivados protegidos de compuestos de fórmula (I);

y después de lo cual, y si se desea, convertir un primer compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);

y/o, después de lo cual y si se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

314
311

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05116284 00000000 Folios: 313
Fecha (AMD): 2005-11-16 18:04:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]1
- Descripción de la invención [X] 59
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- 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 Nov 16 de 2005

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

312
345

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	05 116284
	Solicitud internacional	EP2004/005494
	Fecha inicio fase nacional	21/12/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1469

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:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 FEB. 2006
adpal