



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PC T
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-788810

54. TÍTULO

“INTERMEDIARIOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES
DE RECEPTORES DE TIROSINA QUINASAS Y LA SÍNTESIS
DE LOS MISMOS”

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 215/59

71. SOLICITANTE

W4ETH

DOMICILIO

NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO

ALVARO CORREA ORDONEZ
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C.,

AGOSTO 10, 2006

12 (copy PC)

SS.

PETITORIO

000006i

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-078810- -00000-0000
Fec: 2006-08-10 15:40:52 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEYN
Eve: 378 FABENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 148

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

16/08/06

SOLICITUD DE :

①

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: Wyeth

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos
Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP

20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: WANG, Youchu; WARREN, Chew y PAPAMICHELAKIS, Maria

Dirección: 1100 Rue Goulet, Apt. 101, St. Laurent, QC H4R2C6, Canadá; 751 Querdes Avenue, Montreal, QC H2V3W8, Canadá y 1030 Emilién Daoust, Montreal, QC H4N 2Y9, Canadá

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/001384

Fecha 14-ENE-05

Publicación Internacional No. WO 2005/070890

Fecha 4-AGO-05

⑥ Título (54)

INTERMEDIARIOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE RECEPTORES DE TIROSINA QUINASAS
Y LA SÍNTESIS DE LOS MISMOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 215/54; 295/14; 413/04

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

16-ENE-04

(31) Número de Solicitud

60/537.329

⑨

Comprobante de pago No. 06-52117

Fecha 11-JUL-06

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

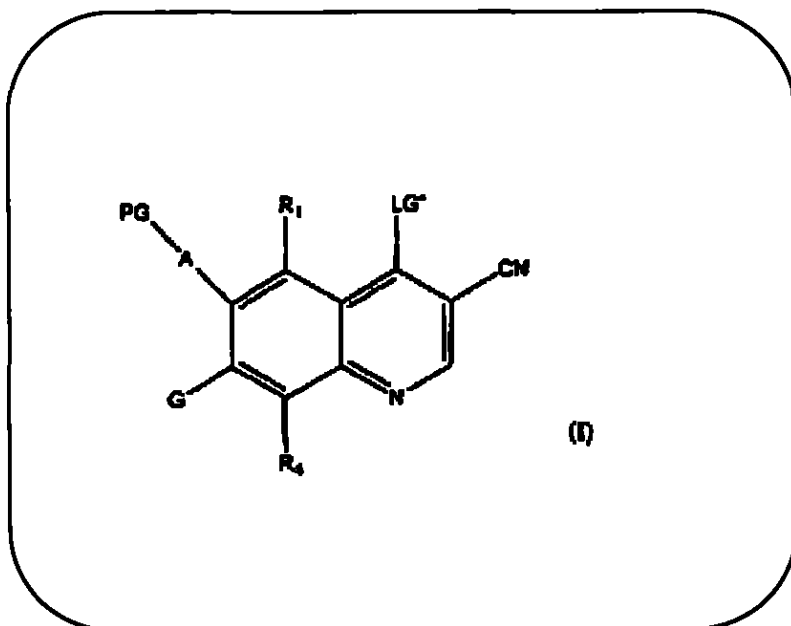
ANEXOS

000002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, reporte de búsqueda internacional y opinión escrita

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 52,117
FECHA : JULIO 11 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-078810- -00000-0000
Fec: 2006-06-10 15:40:52 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTENY
Eve: 378 FABENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 148

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37209761	11/07/2006	53,570,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 August 2005 (04.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/070890 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 215/54, 295/14, 413/04

(21) International Application Number:
PCT/US2005/001384

(22) International Filing Date: 14 January 2005 (14.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/537,329 16 January 2004 (16.01.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Girardeau Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WANG, Youchu
[CA/CA]; 1100 Rue Goulet, Apt. 101, St. Laurent,
QC H4R2C6 (CA). WARREN, Chew [CA/CA]; 751
Querdes Avenue, Montreal, QC H2V3W8 (CA). PA-
PAMICHELAKIS, Maria [CA/CA]; 1030 Emilien
Daoust, Montreal, QC H4N 2Y9 (CA).

(74) Agents: MANDRA, Raymond, R. et al.; Fitzpatrick,
Cella, Harper & Scinto, 30 Rockefeller Plaza, New York,
New York 10112-3801 (US).

(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, SM, 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, IS, IT, LT, 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).

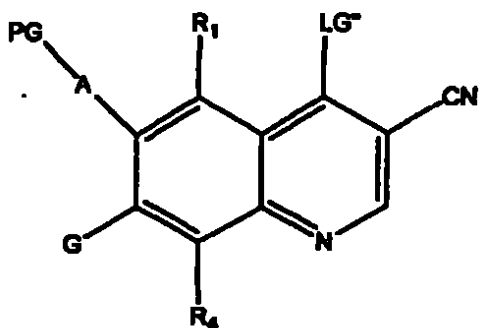
Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the International search report:
3 November 2005

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

(54) Title: QUINOLINE INTERMEDIATES OF RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS AND THE SYNTHESIS THEREOF



(I)

(57) Abstract: This invention is directed to methods of preparing 4-substituted quinoline compounds as intermediates in the manufacture of receptor tyrosine kinase inhibitors and intermediate compounds used in the methods thereof, wherein the 4-substituted quinoline compound has the general formula (I); and wherein substitutions at LG⁺, PG, A, G, R₁ and R₄ are set forth in the specification.

WO 2005/070890 A3

- 1-

TITLE

**QUINOLINE INTERMEDIATES OF RECEPTOR TYROSINE KINASE
INHIBITORS AND THE SYNTHESIS THEREOF**

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

[0001] This invention is directed to methods of preparing 4-substituted quinoline compounds as intermediates in the manufacture of receptor tyrosine kinase inhibitors and intermediate compounds used in the methods thereof.

Related Background Art

[0002] Protein tyrosine kinases (PTKs) are critical in regulating cell growth and differentiation. One general class of PTK is the receptor tyrosine kinase (RTK). Once activated, usually through the binding of a ligand, an RTK initiates signaling for various activities, such as cell growth and replication.

[0003] The RTKs comprise one of the larger families of PTKs and have diverse biological activity. At present, at least nineteen (19) distinct subfamilies of RTKs have been identified. One such subfamily is the "HER" family of RTKs, which includes epidermal growth factor receptor (EGFR), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) and ErbB4 (HER4).

[0004] Under certain conditions, as a result of either mutation or over expression, studies have shown that these RTKs can become deregulated; the result of which

is uncontrolled cell proliferation which can lead to tumor growth and cancer (Wilks, A. F., *Adv. Cancer Res.*, 60, 43 (1993) and Parsons, J. T.; Parsons, S. J., *Important Advances in Oncology*, DeVita, V. T. Ed., J. B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)). For example, over expression of the receptor kinase product of the ErbB2 oncogene has been associated with human breast and ovarian cancers (Slamon, D. J. et al., *Science*, 244, 707 (1989) and *Science*, 235, 177 (1987)).

[0005] In addition, deregulation of EGFR kinase has been associated with epidermoid tumors (Reiss, M., et al., *Cancer Res.*, 51, 6254 (1991)), breast tumors (Macias, A. et al., *Anticancer Res.*, 7, 459 (1987)), and tumors involving other major organs (Gullick, W. J., *Brit. Med. Bull.*, 47, 87 (1991)).

[0006] These RTKs are known to also be involved in processes crucial to tumor progression, such as apoptosis, angiogenesis and metastasis.

[0007] Therefore, inhibitors of these RTKs have potential therapeutic value for the treatment of cancer and other diseases characterized by uncontrolled or abnormal cell growth. Accordingly, many recent studies have dealt with the development of specific RTK inhibitors as potential anti-cancer therapeutic agents (e.g., Traxler, P., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 1599 (1998) and Bridges, A. J., *Emerging Drugs*, 3, 279 (1998)).

[0008] Quinoline derivatives are known to be important intermediate compounds in the synthesis of RTK inhibitors. For example, in the following US patents, quinoline derivatives are disclosed and the compounds are stated to be involved in inhibiting PTK activity: 6,288,082 (September 11, 2001) and 6,297,258 (October 2, 2001).

[0009] In addition, various methods for the preparation of quinoline derivatives are known in the art, but these methods contain serious limitations. One such method is the thermal cyclization reaction. (Sabnis, R.W., et al., *J. Hetero. Chem.*, 29, 65 (1992); Mehta, N.C., et al., *J. Ind. Chem. Soc.*, 55(2), 193 (1978); Bredereck, H., et al., *Chem. Ber.*, 98(4), 1081 (1965); Salon, J., et al., *fur Chem.*, 131, 293 (2000)). Although commonly used, this method requires high temperature conditions, which limits its use for large-scale production of quinoline and quinoline derivatives. This method also requires high dilution conditions, which results in an overall decrease in throughput. Furthermore, the yields from thermal cyclization reactions are typically 50% or less.

[0010] Another limitation is that many reactions used in preparing quinoline derivatives often generate unwanted by-products. For example, the chlorination reaction used in preparing quinoline derivatives suffers from the generation of viscous tars and decomposition products that are difficult to clean and remove, which results in yields that vary widely, typically in the range from 24-64%.

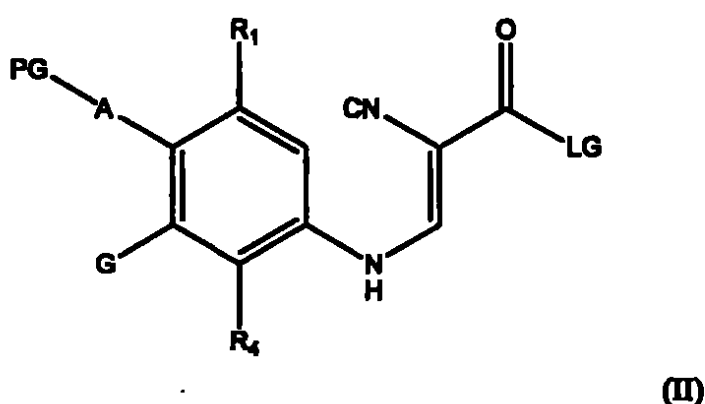
[0011] Recently, there has been research into other methods for the preparation of quinoline derivatives. One such method involves the use of microwave-assisted methodology for the preparation of quinolones from aromatic amines. (Dave, C. G., et al., Ind. J. Chem., 41B, 650 (2002)). However, these newer methods also suffer from the same foregoing limitations, such as the high temperature conditions requirement.

[0012] Accordingly, there continues to be a need for novel quinoline compounds used in the preparation of RTK inhibitors and methods of preparing such quinoline compounds without the foregoing limitations. In particular, there is a need for methods of preparing such quinoline compounds without the requirement of high temperature conditions.

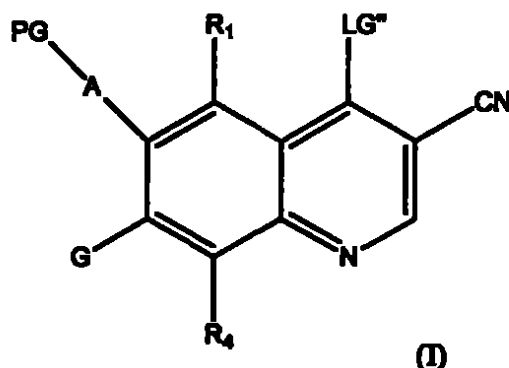
SUMMARY OF THE INVENTION

[0013] This invention relates to methods of preparing 4-substituted quinoline compounds as intermediates in the manufacture of RTK inhibitors and intermediates used in the methods thereof.

[0014] Thus, in one aspect, the present invention is a method of preparing a 4-substituted quinoline compound comprising the step of reacting a compound of formula (II):

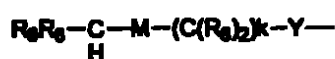


with a reagent of formula POLG'_3 , wherein LG' is halo, to provide a compound of formula (I):



wherein LG is a leaving group selected from the group consisting of morpholine, o-mesyl, o-tosyl, triflate, LG'' is a leaving group selected from the group consisting of morpholine, o-mesyl, o-tosyl, triflate, or halogen; PG is a protecting group selected from the group consisting of acyl, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-$, $\text{BtOC}(\text{O})-$, Fmoc, trifluoroacetamide, Troc, Phenoc, benzamide, Teoc and cyclic imides such as phthalimide, maleimide and 2,5-dimethylpyrrole; A is O, NR, or S, R is H, alkyl, alkenyl or alkynyl; and G, R_1 and R_4 are each, independently, hydrogen, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkenyloxy of 2-6 carbon atoms, alkynyloxy of 2-6 carbon atoms, hydroxymethyl, halomethyl, alkanoyloxy of 1-6 carbon atoms, alkenoyloxy of 3-8 carbon atoms, alkynyloxy of 3-8 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkenoyloxymethyl of 4-9 carbon atoms, alkynyloxymethyl of 4-9 carbon atoms, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, alkylsulphinyl of 1-6 carbon atoms, alkylsulphonyl of 1-6 carbon atoms, alkylsulfonamido of 1-6 carbon atoms, alkenylsulfonamido of 2-6 carbon atoms, alkynylsulfonamido of 2-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phthalimide, phenyl, thiophenoxy, benzyl, amino, hydroxyamino, alkoxyamino of 1-4 carbon atoms, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl, N-alkyl-N-alkenylamino of 4 to 12 carbon atoms, N,N-dialkenylamino of 6-12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino,



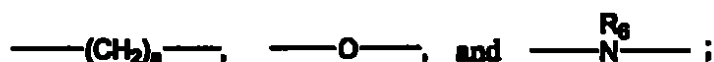


$R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$, or $Het-(C(R_6)_2)_qW-(C(R_6)_2)_2-Y-$;

or R_1 and R_4 are as defined above and G is R_2-NH- ;

or if any of the substituents R_1 , R_4 or G are located on contiguous carbon atoms then they may be taken together as the divalent radical $-O-C(R_6)_2-O-$;

Y is a divalent radical selected from the group consisting of

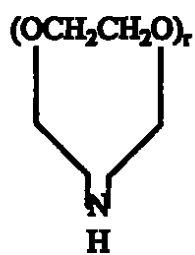


R_7 is $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, or $-NR_6(OR_6)$;

M is $>NR_6$, $-O-$, $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$, or $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$;

W is $>NR_6$, $-O-$ or is a bond;

Het is selected from the group consisting of morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine S-oxide, thiomorpholine S,S-dioxide, piperidine, pyrrolidine, aziridine, pyridine, imidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, thiazole, thiazolidine, tetrazole, piperazine, furan, thiophene, tetrahydrothiophene, tetrahydrofuran, dioxane, 1,3-dioxolane, tetrahydropyran, and

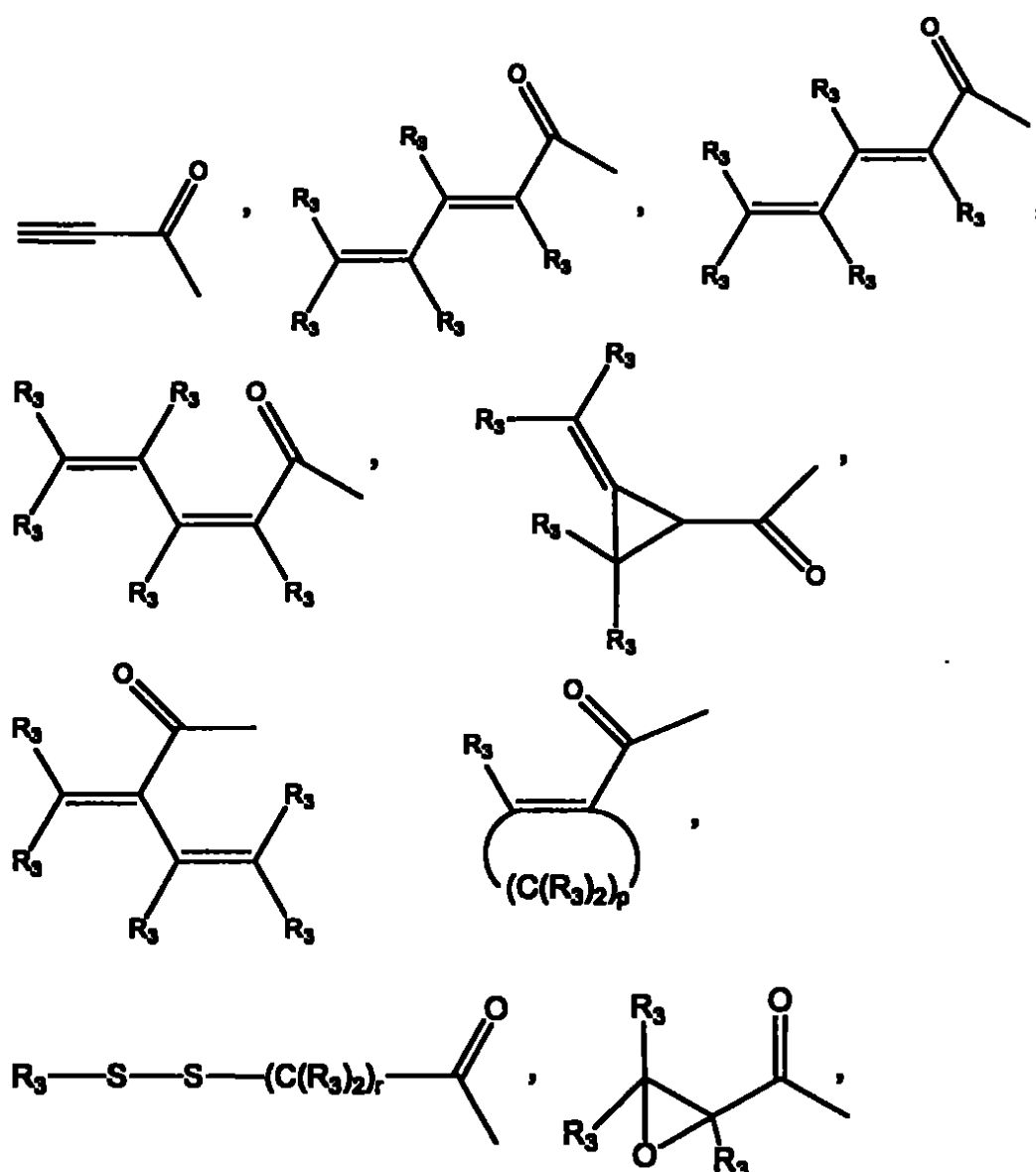


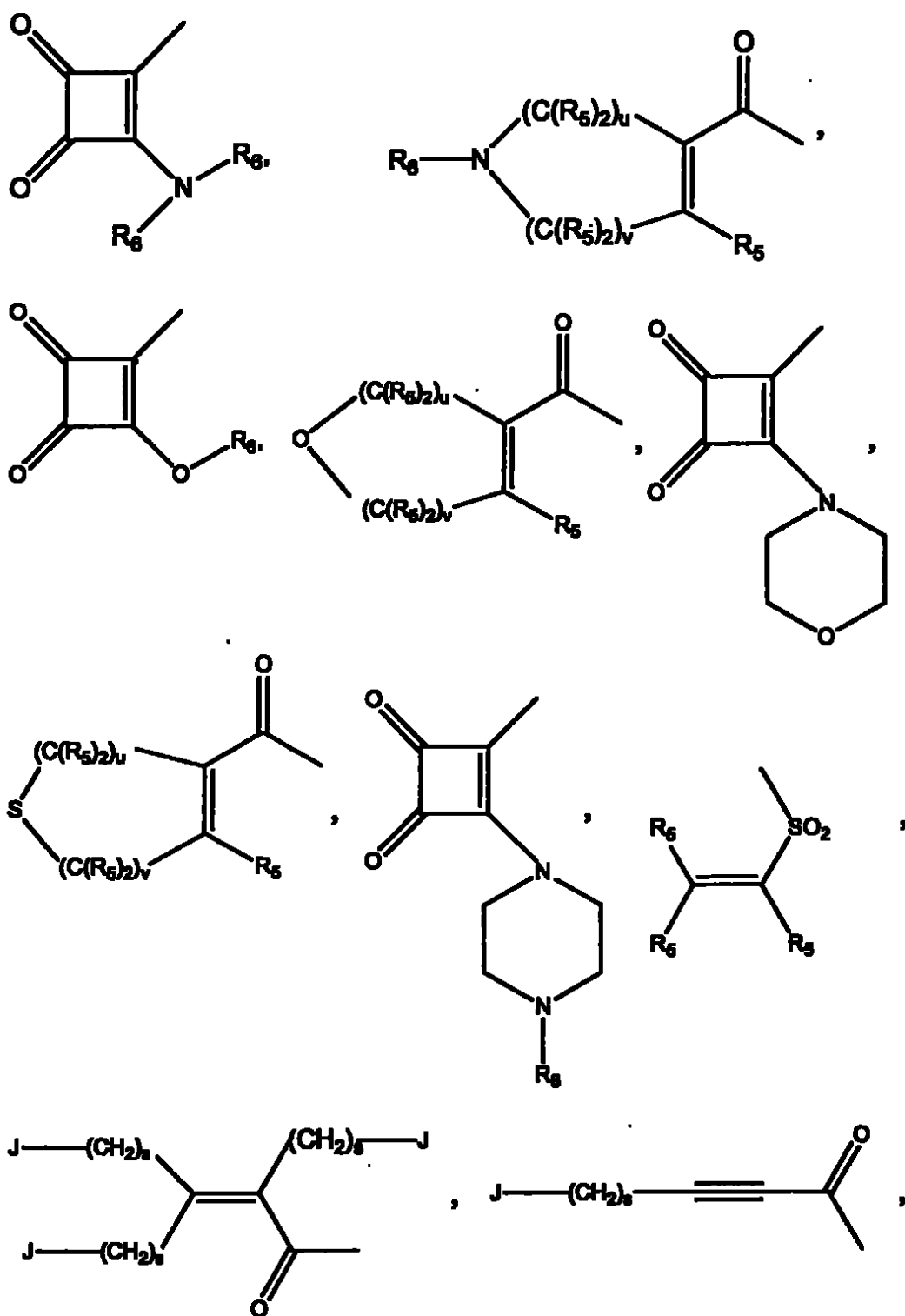
wherein Het is optionally mono- or di-substituted on carbon or nitrogen with R_6 , optionally mono- or di-substituted on carbon with hydroxy, $-N(R_6)_2$, or $-OR_6$, optionally mono or di-substituted on carbon with the mono-valent radicals $-(C(R_6)_2)_n$, OR_6 or $-(C(R_6)_2)_nN(R_6)_2$, and optionally mono or di-substituted on a saturated carbon with divalent radicals $-O-$ or $-O(C(R_6)_2)_nO-$;

R_6 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 1-6 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, carboxyalkyl (2-7 carbon atoms), phenyl, or phenyl optionally substituted with one or more halogen, alkoxy of 1-6 carbon atoms, trifluoromethyl, amino, alkylamino of 1-3 carbon atoms, dialkylamino of 2-6 carbon atoms, nitro, cyano, azido, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of

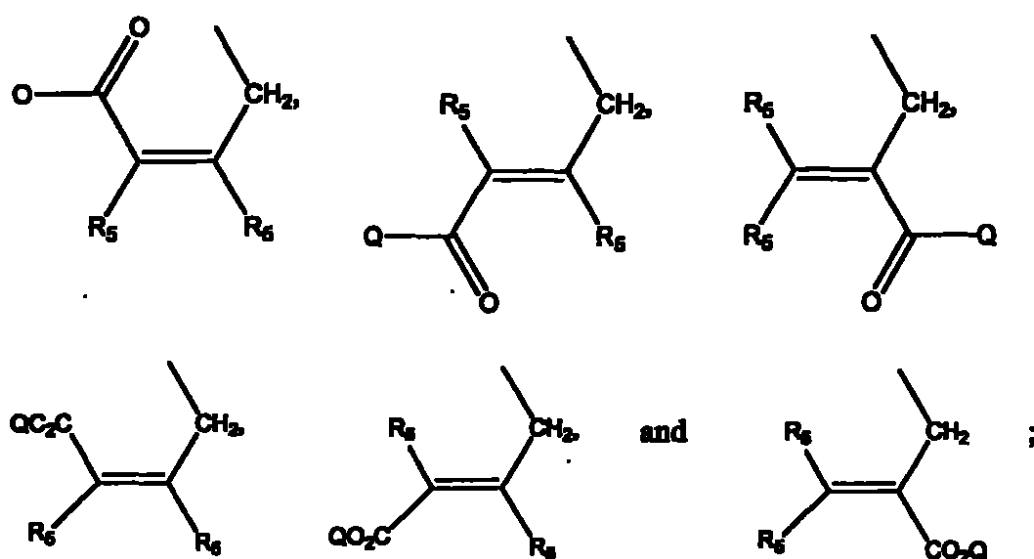
2-7 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, carboxyl, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, or alkyl of 1-6 carbon atoms; with the proviso that the alkenyl or alkynyl moiety is bound to a nitrogen or oxygen atom through a saturated carbon atom;

R_2 , is selected from the group consisting of

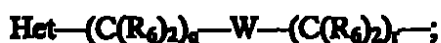
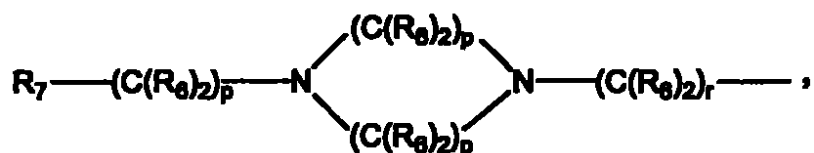




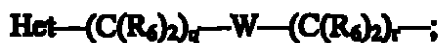
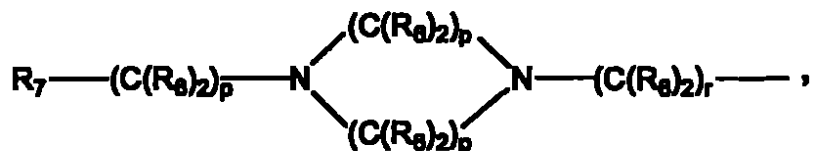
- 8 -



R_3 is independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, carboxy, carboalkoxy of 1-6 carbon atoms, phenyl, carboalkyl of 2-7 carbon atoms,



R_5 is independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, carboxy, carboalkoxy of 1-6 carbon atoms, phenyl carboalkyl of 2-7 carbon atoms,



R_8 and R_9 are each independently $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$, or $-(C(R_6)_2)_rOR_6$;

J is independently hydrogen, chlorine, fluorine, or bromine;

Q is an alkyl of 1-6 carbon atoms or hydrogen;

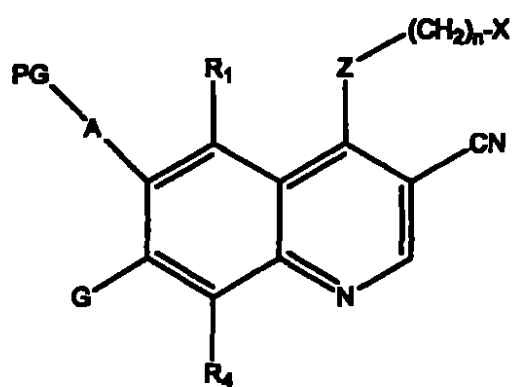
$a=0$ or 1 ;

- 9 -

 $g=1-6;$ $k=0-4;$ n is 0-1; m is 0-3; $p=2-4;$ $q=0-4;$ $r=1-4;$ $s=1-6;$ $u=0-4$ and $v=0-4$, wherein the sum of $u+v$ is 2-4; $x=0-3;$ $y=0-1;$ $z=0-3;$

or a salt thereof.

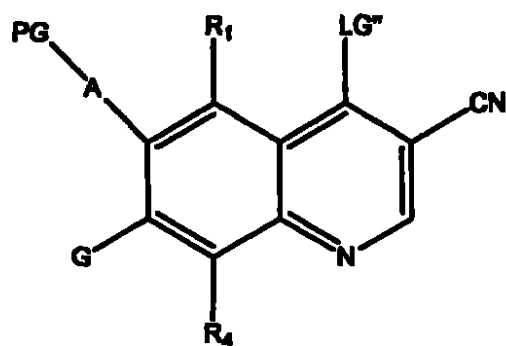
[0015] The present invention is also directed to a method of synthesizing a compound of formula (VIII):



(VIII),

comprising the steps of:

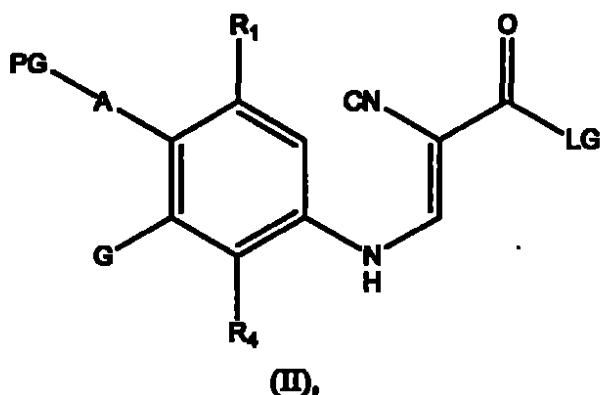
a. reacting a compound of formula (I):



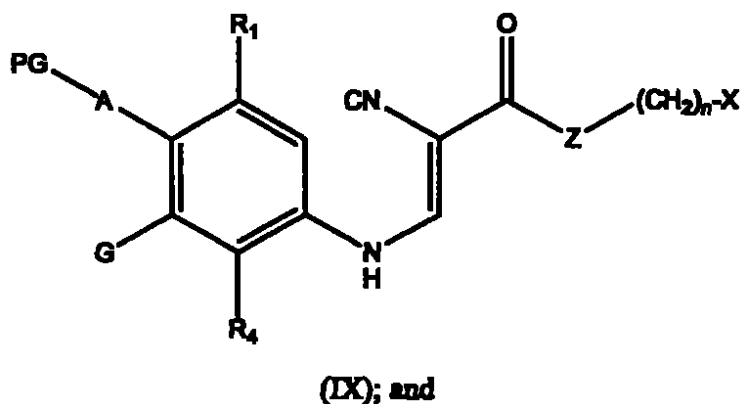
(I)

with a nucleophilic reagent of formula $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$; or

b(i). reacting a compound of formula (II):



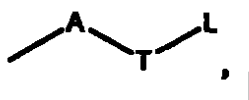
with a nucleophilic reagent of formula $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ to form a compound of formula (IX):



b(ii). cyclizing the compound of formula (IX) with a reagent of formula POLG' to produce the compound of formula (VIII).

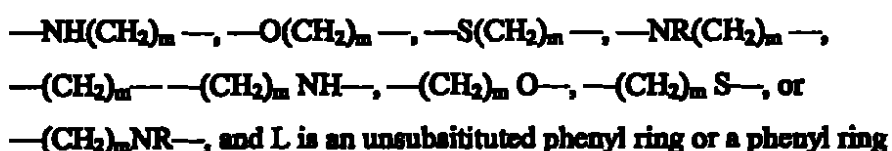
wherein LG , LG' , LG'' , PG , A , G , R_1 and R_4 are as defined above, and Z can be NR' , O or S , n is 0 or 1, and X can be cycloalkyl of 3 to 7 carbon atoms, which may be optionally substituted with one or more alkyl of 1 to 6 carbon atom groups, or is a pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring, wherein the pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring may be optionally mono-, di-, or tri-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkaryl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl,

amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, or X can be a bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl ring system of 8 to 12 atoms, where the bicyclic heteroaryl ring contains 1 to 4 heteroatoms selected from N, O, and S with the proviso that the bicyclic heteroaryl ring does not contain O—O, S—S, or S—O bonds and where the bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl ring may be optionally mono- di-, tri, or tetra-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, oxo, thio, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkyl amino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, or X can be a radical having the formula:



wherein A is a pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring; wherein the pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring may be optionally mono- or di-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms,

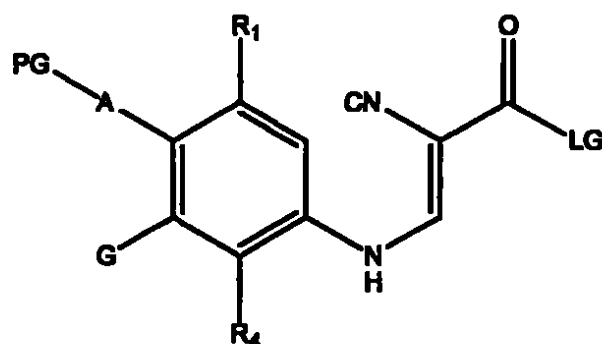
alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, T is bonded to a carbon of A and is:



mono-, di-, or tri-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, or L can be a 5- or 6-membered heteroaryl ring where the heteroaryl ring contains 1 to 3 heteroatoms selected from N, O, and S, with the proviso that the heteroaryl ring does not contain O—O, S—S, or S—O bonds, and where the heteroaryl ring is optionally mono- or di-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, oxo, thio, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido,

hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkenoxyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino.

[0016] In another aspect, the present invention is an intermediate aryl-2-propenamide compound used in the foregoing method of preparing a 4-substituted quinoline compound of formula (I), the aryl-2-propenamide compound having the following formula (II):



(II)

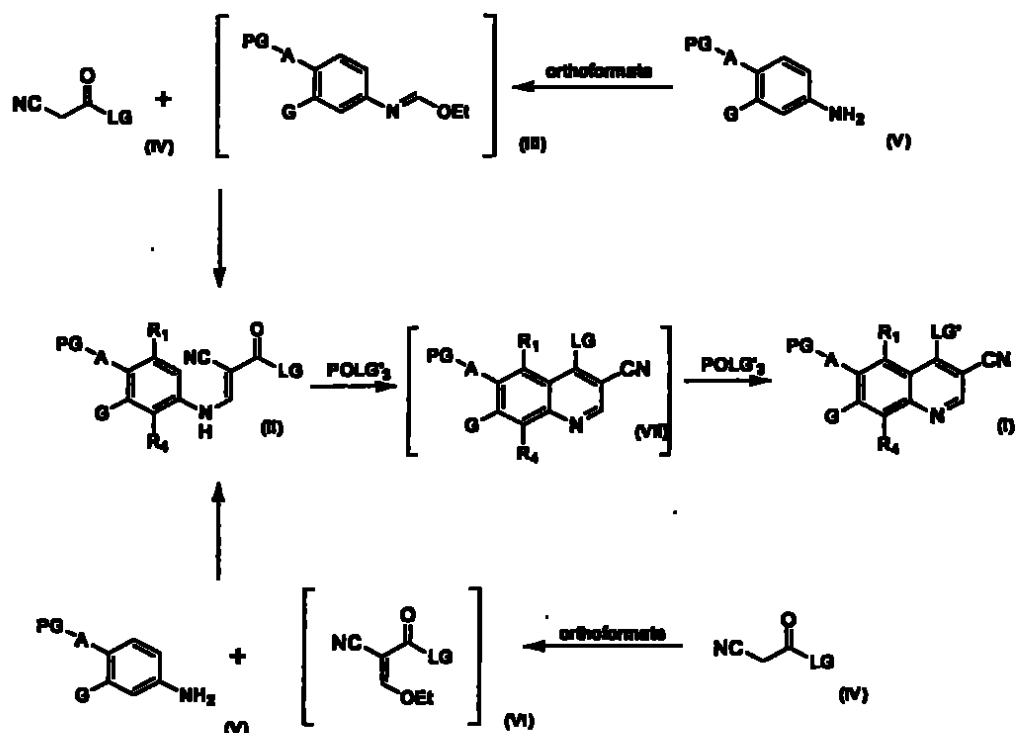
wherein LG, PG, A, G, R₁ and R₄ are as defined above.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0017] The compounds of formulas (I), (II) and (VIII) can be readily prepared according to the following reaction schemes or modification thereof. In the following reaction schemes LG, LG', LG'', X, PG, A, G, R₁ and R₄ are selected from the groups defined above.

[0018] Scheme 1 illustrates preferred embodiments of the method of preparing a 4-substituted quinoline compound.

Scheme 1



[0019] In Scheme 1, LG, LG', LG'', PG, A, G, R₁ and R₄ are as defined above.

[0020] The quinoline compounds of the present invention have a protecting group (PG) selected from the group consisting of acyl, $\text{CH}_3\text{OC(O)-}$, EtOC(O)- , Fmoc, trifluoroacetamide, Troc, Phenoc, benzamide, Teoc and cyclic imides such as phthalimide, maleimide and 2,5-dimethylpyrrole at the substituted A attached to the 6-position of the quinoline ring system.

[0021] The method of preparing quinoline compounds of the present invention has multiple distinct advantages over previous methods of preparing quinoline core compounds. Most significantly, a high temperature (e.g., 250°C) cyclization step is not required for the present method. In addition, the present method generates little or no insoluble and viscous tars; and the formation of decomposition products is minimized. Furthermore, the current method reduces the number of steps required to prepare the desired quinoline compounds.

[0022] The method depicted in Scheme 1 shows that compound of formula (II) can be converted to a compound of formula (I) via formation of intermediate (VII). However, the intermediate of formula (VII) can also be isolated.

Therefore, this method allows a quinoline compound to be formed with a variety

of leaving groups at the 4-position. These quinoline compounds can then be further substituted by reacting them with a nucleophilic reagent.

[0023] With these advantages, the present method overcomes many of the limitations of previous methods, resulting in higher throughput and a more cost-effective way to prepare quinoline core compounds for use in the manufacture of RTK inhibitors.

[0024] In a preferred embodiment, the compounds of formula (I), (II) and (VIII) are subject to the following provisos:

[0025] When R_6 is an alkenyl of 2-7 carbon atoms or alkynyl of 2-7 carbon atoms, such alkenyl or alkynyl moiety is bound to a nitrogen or oxygen atom through a saturated carbon atom.

[0026] Further, when Y is $-\text{N} R_6 -$ and R_7 is $-\text{N} R_6 R_6$, $-\text{N}(R_6)_3^+$, or $-\text{N} R_6 (\text{O} R_6)$, then $g=2-6$; when M is $-\text{O}-$ and R_7 is $-\text{O} R_6$ then $p=1-4$; when Y is $-\text{N} R_6 -$ then $k=2-4$; when Y is $-\text{O}-$ and M or W is $-\text{O}-$ then $k=1-4$; when W is not a bond with Het bonded through a nitrogen atom then $q=2-4$; and when W is a bond with Het bonded through a nitrogen atom and Y is $-\text{O}-$ or $-\text{N} R_6 -$ then $k=2-4$.

[0027] For purposes of this invention the term "alkyl" includes both straight and branched alkyl moieties, which can contain as many as 12 carbon atoms.

Preferably, the alkyl moiety contains between 1 to 6 carbon atoms, though 1 to 4 carbon atoms is more preferable. The term "alkenyl" refers to a radical aliphatic hydrocarbon containing one double bond and includes both straight and branched alkenyl moieties of 2 to 6 carbon atoms. Such alkenyl moieties may exist in the E or Z configurations; the compounds of this invention include both configurations. The term "alkynyl" includes both straight chain and branched moieties containing 2 to 6 carbon atoms having at least one triple bond. The term "cycloalkyl" refers to alicyclic hydrocarbon groups having 3 to 12 carbon atoms and includes but is not limited to: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norbornyl, or adamantyl.

[0028] For purposes of this invention the term "aryl" is defined as an aromatic hydrocarbon moiety and may be substituted or unsubstituted. An aryl group preferably contains 6 to 12 carbon atoms and may be selected from, but not limited to, the group: phenyl, α -naphthyl, β -naphthyl, biphenyl, anthryl,

tetrahydronaphthyl, phenanthryl, fluorenyl, indanyl, biphenylenyl, acenaphthenyl, acenaphthylenyl, or phenanthrenyl groups. An aryl group may be optionally mono-, di-, tri- or tetra-substituted with substituents selected from, but not limited to, the group consisting of alkyl, acyl, alkoxycarbonyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, cyano, halogen, hydroxy, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoropropyl, amino, alkylamino, dialkylamino, dialkylaminoalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylthio, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHalkyl$, $-SO_2N(alkyl)_2$, $-CO_2H$, CO_2NH_2 , $CO_2NHalkyl$, and $-CO_2N(alkyl)_2$. Preferred substituents for aryl and heteroaryl include: alkyl, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, arylalkyl, and alkylaryl.

[0029] For purposes of this invention the term "heteroaryl" is defined as an aromatic heterocyclic ring system (monocyclic or bicyclic) where the heteroaryl moieties are five or six membered rings containing 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of S, N, and O, and include but is not limited to: (1) furan, thiophene, indole, azaindole, oxazole, thiazole, isoxazole, isothiazole, imidazole, N-methylimidazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, N-methylpyrrole, pyrazole, N-methylpyrazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-triazole, 1-methyl-1,2,4-triazole, 1H-tetrazole, 1-methyltetrazole, benzoxazole, benzothiazole, benzofuran, benzisoxazole, benzimidazole, N-methylbenzimidazole, azabenzimidazole, indazole, quinazoline, quinoline, pyrrolidinyl; (2) a bicyclic aromatic heterocycle where a phenyl, pyridine, pyrimidine or pyridazine ring is: (i) fused to a 6-membered aromatic (unsaturated) heterocyclic ring having one nitrogen atom; (ii) fused to a 5 or 6-membered aromatic (unsaturated) heterocyclic ring having two nitrogen atoms; (iii) fused to a 5-membered aromatic (unsaturated) heterocyclic ring having one nitrogen atom together with either one oxygen or one sulfur atom; or (iv) fused to a 5-membered aromatic (unsaturated) heterocyclic ring having one heteroatom selected from O, N or S. Preferably a bicyclic heteroaryl group contains 8 to 12 carbon atoms.

[0030] For the purposes of this invention the term "alkoxy" is defined as C_1-C_6 -alkyl-O-; wherein alkyl is as defined above.

[0031] For purposes of this invention the term "alkanoyloxymethyl" is defined as $-CH_2OC(O)R$, wherein R is alkyl of 1 to 6 carbon atoms.

[0032] The terms "alkylaminoalkoxy" and "dialkylaminoalkoxy" refer to alkylamino and dialkylamino moieties with one or two alkyl groups (the same or different) bonded to the nitrogen atom which is attached to an alkoxy group of 1 to 6 carbon atoms. Preferably a dialkylaminoalkoxy moiety consist of 3 to 10 carbon atoms and a alkylaminoalkoxy moiety consist of from 2 to 9 carbon atoms.

[0033] For purposes of this invention the term "alkylthio" is defined as C_1-C_6 -alkyl-S.

[0034] For purposes of this invention "alkoxyalkyl" and "alkylthioalkyl" denote an alkyl group as defined above that is further substituted with an alkoxy or alkylthio as defined above. A preferred alkoxyalkyl moiety is alkoxymethyl (e.g. alkoxy- CH_2 -).

[0035] For purposes of this invention the term "hydroxy" is defined as a HO-moiety. Furthermore, for purposes of this invention the term "hydroxyalkyl" is defined as a HO-alkyl- moiety, wherein the alkyl moiety consist of 1 to 6 carbons.

[0036] For purposes of this invention the term "benzoylamino" is defined as a Ph-OC(O)NH- moiety.

[0037] The terms "monoalkylamino" and "dialkylamino" refer to moieties with one or two alkyl groups wherein the alkyl chain is 1 to 6 carbons and the groups may be the same or different. The terms "monoalkylaminoalkyl" and "dialkylaminoalkyl" refer to monoalkylamino and dialkylamino moieties with one or two alkyl groups (the same or different) bonded to the nitrogen atom which is attached to an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms. Preferably a dialkylaminoalkyl moiety consist of 3 to 10 carbon atoms and a alkylaminoalkyl moiety consist of from 2 to 9 carbon atoms.

[0038] For purposes of this invention the term "mercapto" is defined as a -SH moiety.

[0039] For purposes of this invention the term "carboxy" is defined as a -COOH moiety.

[0040] For purposes of this invention the term "alkenoylamino" and "alkynoylamino" are defined as a -NH-COOR moiety, wherein R is alkenyl or alkynyl of 3 to 8 carbon atoms.

[0041] For purposes of this invention the term "carboalkoxy" is defined as CO_2R , wherein R is alkyl of 1 to 6 carbon atoms.

[0042] For purposes of this invention the term "carboalkyl" is defined as -COR , wherein R is alkyl of 1 to 6 carbon atoms.

[0043] For purposes of this invention the term "carboxyalkyl" is defined as a HOOCR- moiety, wherein R is alkyl of 1 to 6 carbon atoms.

[0044] For purposes of this invention the term "carboalkoxyalkyl" is defined as a $\text{-R-CO}_2\text{-R'}$ moiety, wherein R and R' are alkyl and together consist of from 2 to 7 carbon atoms.

[0045] For purposes of this invention the term "aminoalkyl" is defined as $\text{H}_2\text{N-}$ alkyl, wherein the alkyl group consist of 1 to 5 carbon atoms.

[0046] "Azido" is a radical of the formula -N_3 .

[0047] For purposes of this invention the term "alkanoylamino" is defined as a -NH-COOR moiety, wherein R is alkyl of 1 to 6 carbon atoms.

[0048] "Acyl" is a radical of the formula -(C=O)-alkyl or $\text{-(C=O)-perfluoroalkyl}$ wherein the alkyl radical or perfluoroalkyl radical is 1 to 6 carbon atoms; preferred examples include but are not limited to, acetyl, propionyl, butyryl, trifluoroacetyl.

[0049] For purposes of this invention the term "alkylsulfonyl" is defined as a R'SO- radical, where R' is an alkyl radical of 1 to 6 carbon atoms. Alkylsulfonyl is a $\text{R'SO}_2\text{-}$ radical, where R' is an alkyl radical of 1 to 6 carbon atoms.

Alkylsulfonamido, alkenylsulfonamido, alkynylsulfonamido are $\text{R'SO}_2\text{NH-}$ radicals, where R' is an alkyl radical of 1 to 6 carbon atoms, an alkenyl radical of 2 to 6 carbon atoms, or an alkynyl radical of 2 to 6 carbon atoms, respectively.

[0050] The term "substituent" is used herein to refer to an atom radical, a functional group radical or a moiety radical that replaces a hydrogen radical on a molecule. Unless expressly stated otherwise, it should be assumed that any of the substituents may be optionally substituted with one or more groups selected from: alkyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, nitro, amino, hydroxy, cyano, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, haloalkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, oxo, alkylthio, mercapto, haloalkylthio, aryl, aryloxy, arylthio, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylthio, acyl, $\text{-CO}_2\text{-alkyl}$, $\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{-SO}_2\text{NH}_2$, $\text{-SO}_2\text{NH-alkyl}$, $\text{-SO}_2\text{NH-(alkyl)}_2$, $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-CO}_2\text{NH}_2$, $\text{-CO}_2\text{NH-alkyl}$ and $\text{-CO}_2\text{N-(alkyl)}_2$.

[0051] For purposes of this invention, a "halogen" is one of the non-metallic elements found in group VII A of the periodic table. Accordingly, a halogen of the present invention is a monovalent moiety which is derived from fluorine, chlorine, bromine, iodine or astatine. Preferred halogens are selected from the group consisting of chloro, fluoro and bromo.

[0052] For the purposes of this invention the term "substituted" refers to where a hydrogen radical on a molecule has been replaced by another atom radical, a functional group radical or a moiety radical; these radicals being generally referred to as "substituents."

[0053] For purposes of this invention, the term "protecting group" refers to a group introduced into a molecule to protect a sensitive functional group or specific position on the molecule from reacting when the molecule is exposed to reagents or conditions to transform or react another part of the molecule. Thereafter the protecting group can be removed. Suitable protecting groups are well known in the art and include acid-labile, base-labile, photoremovable, or removable under neutral conditions. See, e.g., *Green, Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, pp. 218-288 (1985), which is incorporated herein by reference.

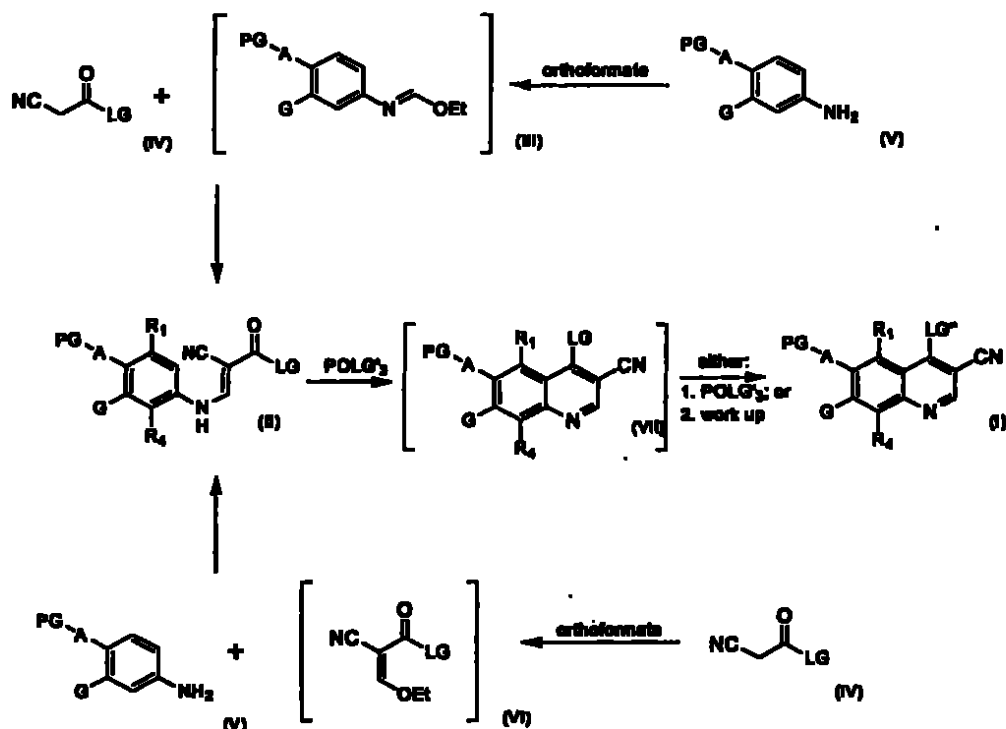
[0054] For the present invention, suitable protecting groups are of acyl, $\text{CH}_3\text{OC(O)-}$, EtOC(O)- , Fmoc, trifluoroacetamide, Troc, Phenoc, benzamide, Teoc and cyclic imides such as phthalimide, maleimide and 2,5-dimethylpyrrole. In one preferred embodiment, the protecting group is acyl.

[0055] The compounds of this invention may contain an asymmetric carbon atom and may thus give rise to stereoisomers, such as enantiomers and diastereomers. The stereoisomers of the instant invention are named according to the Cahn-Ingold-Prelog System. While shown without respect to stereochemistry in formulas (I), (II) and (VIII), the present invention includes all the individual possible stereoisomers; as well as the racemic mixtures and other mixtures of R and S stereoisomers (scalemic mixtures which are mixtures of unequal amounts of enantiomers) salts thereof. It should be noted that stereoisomers of the invention having the same relative configuration at a chiral center may nevertheless have different R and S designations depending on the substitution at the indicated chiral center.

[0056] The foregoing method also includes the preparation and forming of salts of the compounds of formulas (I), (II) and (VIII). As a base, quinoline can form various acid salts. The salts of the compounds of formulas (I), (II) and (VIII) may be readily prepared by methods known to those persons of ordinary skill in the art. For the purpose of this invention, salts are those derived from organic and inorganic acids. Such organic and inorganic acids may be acetic, lactic, citric, tartaric, succinic, maleic, malonic, gluconic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, methanesulfonic, and similarly known acceptable acids. Common mineral acids are HCl, HSO and HNO₃. These lists are intended only to provide examples and are not intended to be exhaustive. Thus, the present invention should not be viewed as limited to these examples.

General Synthesis

Scheme 1



[0057] Scheme 1 illustrates, in part, the synthesis of a 4-substituted quinoline compound of formula (I) from the starting protected aryl-2-propenamide compound of formula (II).

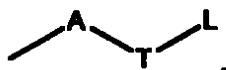
[0058] As shown in Scheme 1, an aryl-2-propenamide compound of formula (II) is treated with a phosphoryl halide through a Bischler-Napieralski reaction, which results in a compound of formula (I) that is halogenated at the 4-position. See

Bischler, A., Napieralski, B, Ber., 26, 1903 (1893), which is incorporated herein by reference, for a general description of the Bischler-Napieralski reaction.

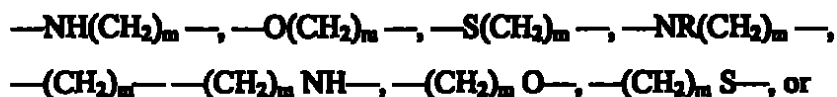
However, the intermediate compound of formula (VII) can also be isolated, allowing for the synthesis of a quinoline with either a morpholine, a mesylate, a tosylate, or a triflate moiety at the 4-position.

[0059] These protected anilinoquinoline can be further reacted to form a 4-substituted quinoline in the presence of a catalytic amount of acid, such as methylsulfonic acid, pyridinium hydrochloride, hydrochloric acid, sulfuric acid or trifluoroacetic acid, and a nucleophilic reagent of formula $HZ-(CH_2)_nX$, wherein Z can be NR' , O or S, n is 0 or 1, and X can be cycloalkyl of 3 to 7 carbon atoms, which may be optionally substituted with one or more alkyl of 1 to 6 carbon atom groups, or is a pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring, wherein the pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring may be optionally mono-, di-, or tri-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyi, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkanoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, or X can be a bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl ring system of 8 to 12 atoms, where the bicyclic heteroaryl ring contains 1 to 4 heteroatoms selected from N, O, and S with the proviso that the bicyclic heteroaryl ring does not contain O—O, S—S, or S—O bonds and where the bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl ring may be optionally mono- di-, tri, or tetra-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, oxo, thio, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido,

hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkyl amino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, or X can be a radical having the formula:



wherein A is a pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring; wherein the pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring may be optionally mono- or di-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, T is bonded to a carbon of A and is:



—(CH₂)_mNR—, and L is an unsubstituted phenyl ring or a phenyl ring mono-, di-, or tri-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, or L can be a 5- or 6-membered heteroaryl ring where the heteroaryl ring contains 1 to 3 heteroatoms selected from N, O, and S, with the proviso that the heteroaryl ring does not contain O—O, S—S, or S—O bonds, and where the heteroaryl ring is optionally mono- or di-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, oxo, thio, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino.

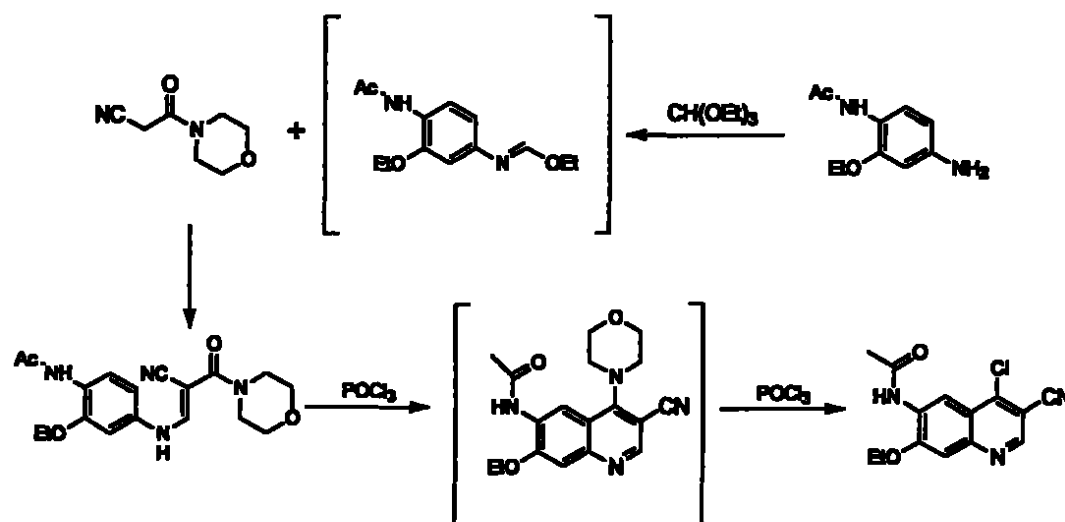
[0060] In another preferred embodiment, the phosphoryl halide used in the above Bischler-Napieralski reaction is phosphoryl chloride.

[0061] For purposes of this invention, a leaving group is a labile atom or a group of atoms that can be charged or uncharged, that departs during a substitution or displacement reaction. For the foregoing method, suitable leaving groups may be halo, morpholino, o-mesyl, o-tosyl, or a triflate.

[0062] In a preferred embodiment, the leaving group is morpholino.

[0063] As shown in Scheme 1, the aryl-2-propenamide compound of formula (II) may be prepared by various reaction pathways, as described in the following Schemes 2 and 3.

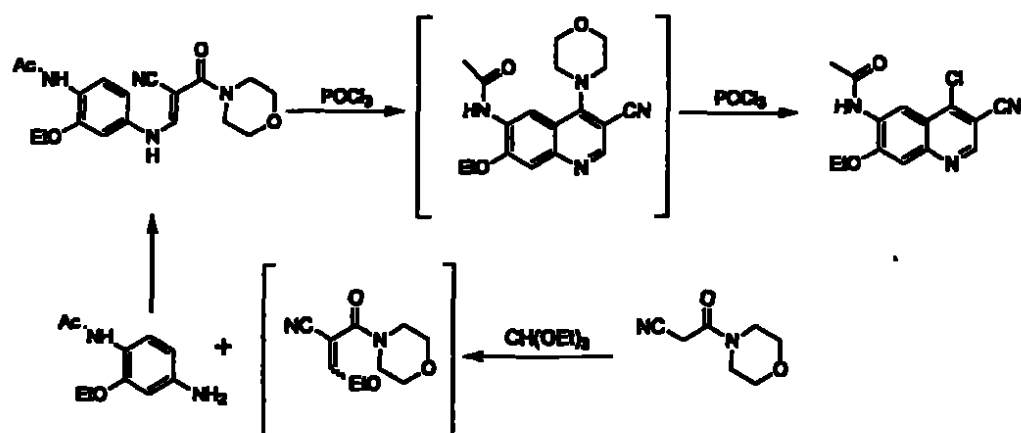
Scheme 2



[0064] Scheme 2 illustrates one pathway to form an aryl-2-propenamide compound of formula (II) followed by the synthesis of a 4-halogenated quinoline compound of formula (I).

[0065] As shown in Scheme 2, arylamines are reacted with orthoformate to prepare arylformimidates. The arylformimidates are then condensed with active methylene compounds (e.g., cyanoacetylmorpholine to provide aryl-2-propenamides of formula (II). Through a Bischler-Napieralski reaction, treatment of the aryl-2-propenamides with a phosphoryl halide (e.g., phosphoryl chloride) results in 4-halogenated quinolines (e.g., 4-chloroquinolines).

Scheme 3



[0066] Scheme 3 illustrates a second pathway to form an aryl-2-propenamide compound of formula (II) followed by the synthesis of a 4-halogenated quinoline compound of formula (I).

[0067] As shown in Scheme 3, active methylene compounds (e.g., cyanoacetyl morpholine) are condensed with orthoformate to produce alkoxymethylene derivative compounds. These alkoxymethylene derivative compounds are further reacted with arylamines to give aryl-2-propenamides of formula (II). Through a Bischler-Napieralski reaction, treatment of the aryl-2-propenamides with a phosphoryl halide (e.g., phosphoryl chloride) results in 4-halogenated quinolines (e.g., 4-chloroquinolines).

[0068] The following examples are set forth to aid in an understanding of the invention, and are not intended, and should not be construed, to limit in any way the invention set forth in the claims that follow thereafter.

EXAMPLE 1

[0069] Synthesis of 6-acetamido-4-chloro-3-cyano-7-ethoxyquinoline.

[0070] Preparation of 4-cyanoacetylmorpholine.

[0071] A 4-neck 500 mL flask was charged with morpholine (77.0 g, 0.088 mol). Ethylcyanoacetate (100.0 g, 0.088 mol) was added. After addition, the reaction mixture was stirred. The mixture progressively turned yellow to clear. The mixture was heated to 100 to 110°C for 3.0 hours. A solid formed after cooling to room temperature. Ethyl acetate (150 ml) and heptanes (300 ml) were added and the mixture stirred for 30 minutes at room temperature. The solid was

filtered to give 95.2 g (71% yield) of 4-cyanoacetylmorpholine. ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 4.02 (s, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.55 (m, 4H); 3.45 (m, 2H).

[0072] Preparation of propenamide.

[0073] A 4-neck 250 mL flask was charged with 4-cyanoacetylmorpholine (7.21 g, 0.047 mol), aniline (10.0 g, 0.051 mol) and IPA (72 mL). The flask was equipped with an agitator, thermocoupler and N₂ protection. The mixture was heated to 50-60°C. The first of three portions of triethyl orthoformate (7.8 ml) was added. After one hour, the second portion of triethyl orthoformate (7.8 ml) was added. After another hour, the third portion of triethyl orthoformate (7.8 ml) was added. The resulting solution was held to 80°C for 21 hours. Brown solids formed after cooling to room temperature. The solids were filtered, washed with IPA (2x15mL) and dried to give 8.43 g (51% yield) of the desired compound. ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 10.69 (d, 1H); 8.93 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.82 (d, 1H); 6.86 (dd, 1H); 4.13 (q, 2H); 3.61 (m, 8H); 2.07 (s, 3H); 1.37 (t, 3H).

[0074] Preparation of 6-acetamido-4-chloro-3-cyano-7-ethoxyquinoline.

[0075] To a 3-necked 50 ml flask equipped with an agitator, temperature probe, condenser and nitrogen protection was charged propenamide (2.0g, 5.58 mmole) and suspended in acetonitrile (16 ml). The mixture was heated to 60-65 °C and phosphorus oxychloride (2.57 g, 1.56 ml, 3.0 eq, d=1.645 g/ml) was added dropwise over 2 mins. The mixture becomes clear and deep red within 30 mins. The mixture was held for 14 hours and then cooled to 0-15 °C. Water (5 ml) was added keeping the pot temperature < 20 °C. The pH was adjusted to 8-10 using either 8% aqueous potassium carbonate or 50% aqueous sodium hydroxide. The mixture can be treated under various workup conditions listed below:

1. The organic solvent was removed on a rotary evaporator. Toluene (20 ml) is added the mixture stirred for 1 hour at room temperature then filtered and washed with water (25 ml) and heptane (2 x 25 ml). The solids are dried overnight at 55-60 °C with full vacuum to give crude product.

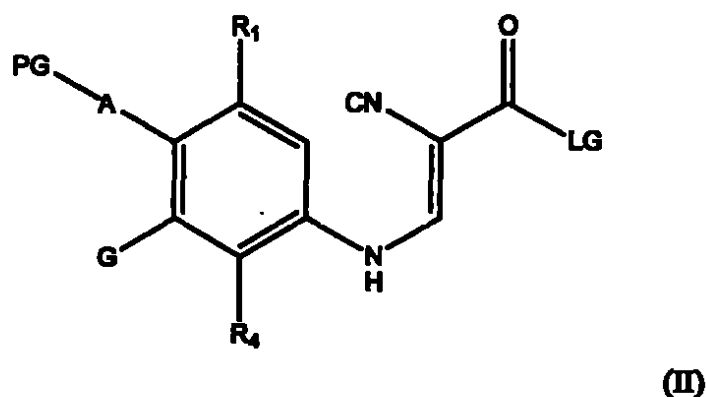
2. Alternatively, isopropyl acetate (30 ml) was added and the mixture stirred for a minimum of 30 mins. The pH was re-checked to make sure it remained at 8-10. Additional aqueous potassium carbonate may be added if

- 27 -

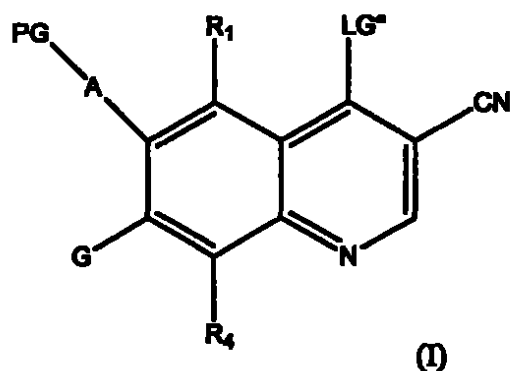
necessary. The layers were separated and the organic phase washed with water (2 x 30 ml) and brine (30 ml). To the organic phase was added silica gel 60 (30 g) and the mixture stirred for a minimum of 30 mins. The mixture was filtered and washed with isopropyl acetate (30 ml). The organic phase was concentrated to dryness to give crude compound. This workup still left small amounts of polar impurities in the product.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of preparing a 4-substituted quinoline compound comprising the step of reacting a compound of the following formula (II):



with a reagent of formula POLG'_3 , wherein LG' is halo, to provide a compound of the following formula (I):



wherein;

LG is a leaving group selected from the group consisting of morpholino, o-mesyl, o-tosyl, triflate;

LG'' is a leaving group selected from the group consisting of morpholino, o-mesyl, o-tosyl, triflate and halogen;

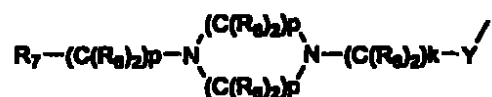
PG is a protecting group selected from the group consisting of acyl, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-$, $\text{EtOC}(\text{O})-$, Fmoc, trifluoroacetamide, Troc, Phenoc, benzamide, Teoc, phthalimide, maleimide and 2,5-dimethylpyrrole;

A is O, NR, or S;

R is H, alkyl, alkenyl, or alkynyl; and

G , R_1 and R_4 are each, independently, hydrogen, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms,

alkenyloxy of 2-6 carbon atoms, alkynyloxy of 2-6 carbon atoms, hydroxymethyl, halomethyl, alkanoyloxy of 1-6 carbon atoms, alkenoyloxy of 3-8 carbon atoms, alkynoyloxy of 3-8 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkenoyloxymethyl of 4-9 carbon atoms, alkynoyloxymethyl of 4-9 carbon atoms, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, alkylsulphanyl of 1-6 carbon atoms, alkylsulphonyl of 1-6 carbon atoms, alkylsulfonamido of 1-6 carbon atoms, alkenylsulfonamido of 2-6 carbon atoms, alkynylsulfonamido of 2-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phthalimide, phenyl, thiophenoxy, benzyl, amino, hydroxyamino, alkoxyamino of 1-4 carbon atoms, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl, N-alkyl-N-alkenylamino of 4 to 12 carbon atoms, N,N-dialkenylamino of 6-12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino,

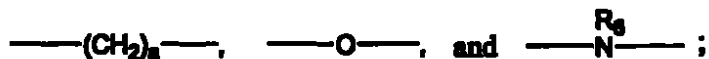


$R_7-(C(R_6)_2)_k-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$, or $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-Y-$;

or R_1 and R_4 are as defined above and G is R_2-NH- ;

or if any of the substituents R_1 , R_4 or G are located on contiguous carbon atoms then they may be taken together as the divalent radical $-O-C(R_6)_2-O-$;

Y is a divalent radical selected from the group consisting of

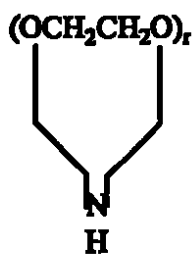


R_7 is $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3+$, or $-NR_6(OR_6)$;

M is $>NR_6$, $-O-$, $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$, or $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$;

W is $>NR_6$, $-O-$ or is a bond;

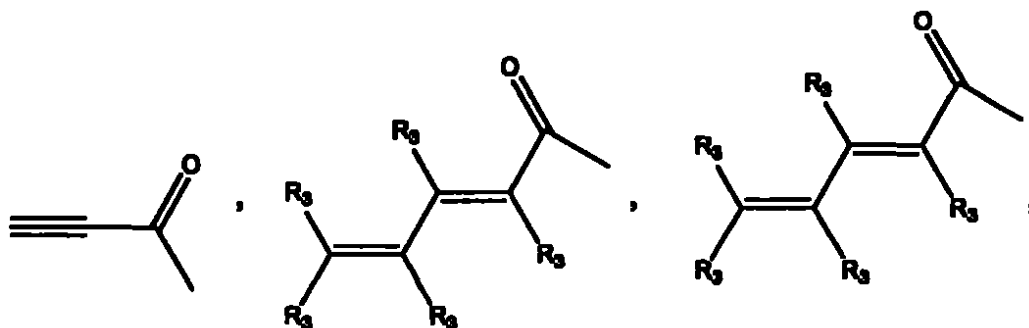
Het is selected from the group consisting of morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine S-oxide, thiomorpholine S,S-dioxide, piperidine, pyrrolidine, aziridine, pyridine, imidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, thiazole, thiazolidine, tetrazole, piperazine, furan, thiophene, tetrahydrothiophene, tetrahydrofuran, dioxane, 1,3-dioxolane, tetrahydropyran, and

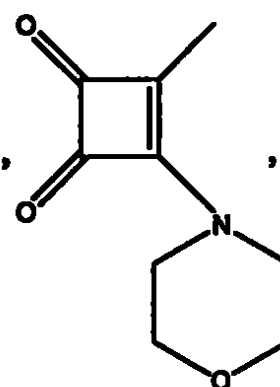
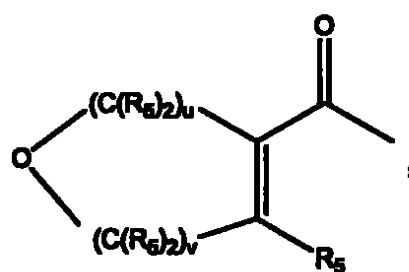
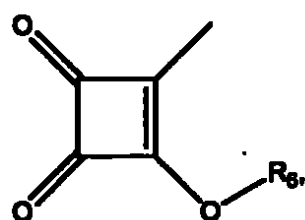
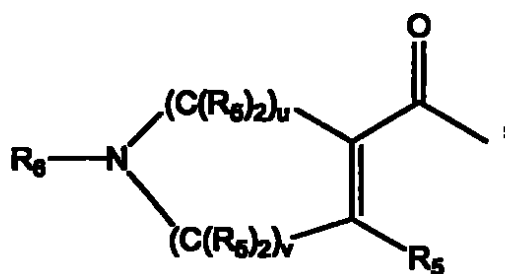
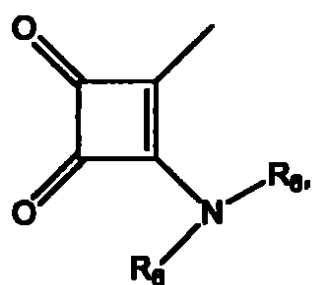
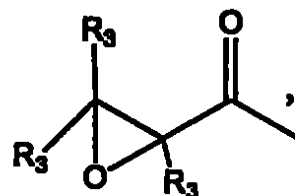
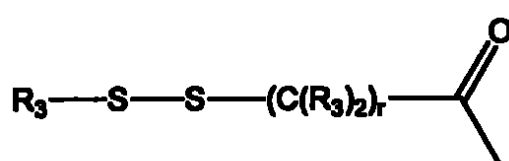
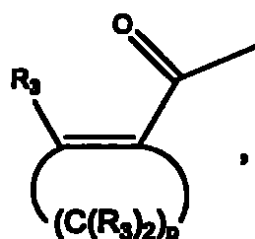
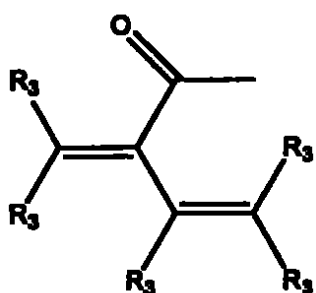
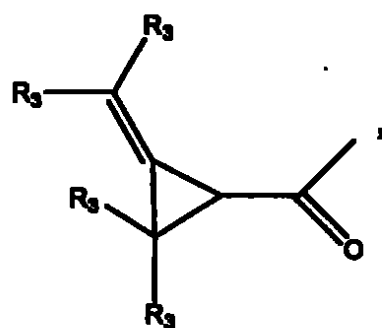
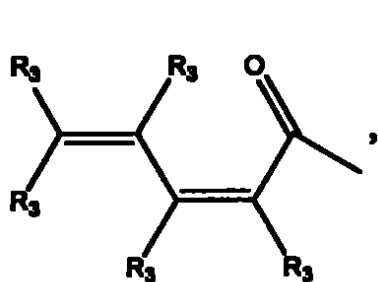


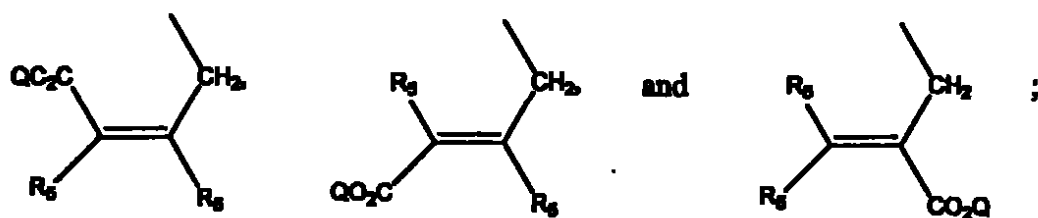
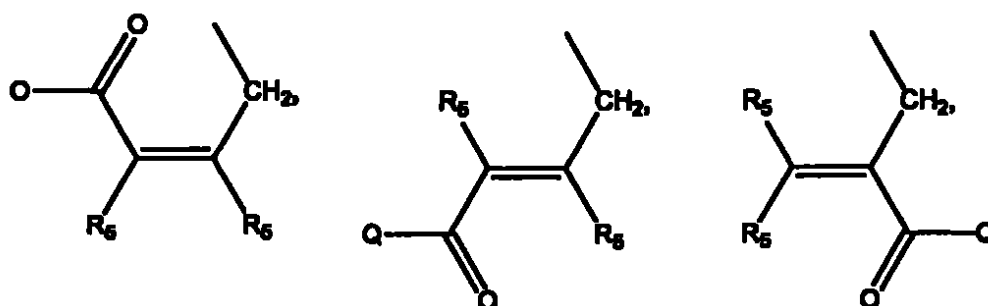
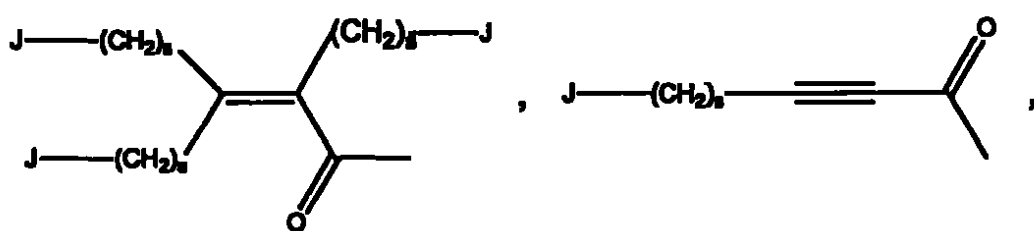
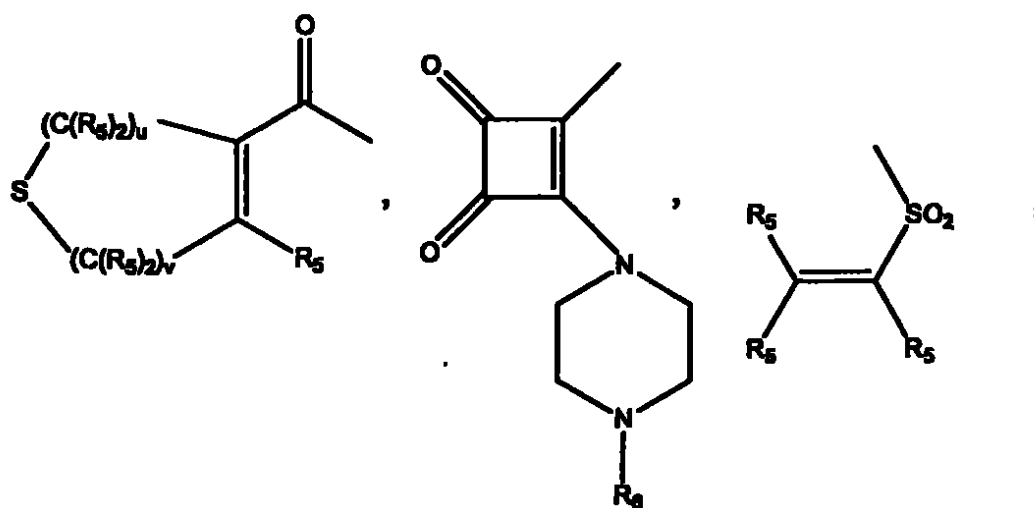
wherein Het is optionally mono- or di-substituted on carbon or nitrogen with R_6 , optionally mono- or di-substituted on carbon with hydroxy, $-N(R_6)_2$, or $-OR_6$, optionally mono or di-substituted on carbon with the mono-valent radicals $-(C(R_6)_2)_n$, OR_6 or $-(C(R_6)_2)_n N(R_6)_2$, and optionally mono or di-substituted on a saturated carbon with divalent radicals $-O-$ or $-O(C(R_6)_2)_n O-$;

R_6 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 1-6 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, carboxyalkyl (2-7 carbon atoms), phenyl, or phenyl optionally substituted with one or more halogen, alkoxy of 1-6 carbon atoms, trifluoromethyl, amino, alkylamino of 1-3 carbon atoms, dialkylamino of 2-6 carbon atoms, nitro, cyano, azido, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, carboxyl, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, or alkyl of 1-6 carbon atoms; with the proviso that the alkenyl or alkynyl moiety is bound to a nitrogen or oxygen atom through a saturated carbon atom;

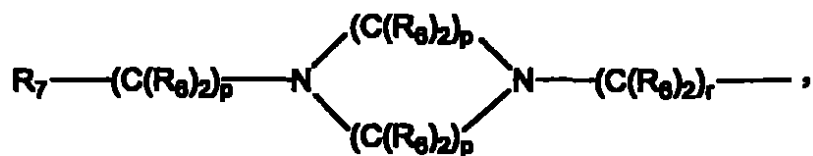
R_2 is selected from the group consisting of







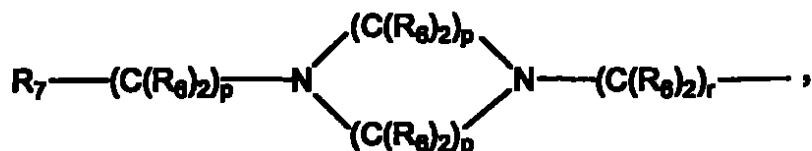
R_3 is independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, carboxy, carboalkoxy of 1-6 carbon atoms, phenyl, carboalkyl of 2-7 carbon atoms,



$M-(C(R_6)_2)_r-$, or

$Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$;

R_5 is independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, carboxy, carboalkoxy of 1-6 carbon atoms, phenyl carboalkyl of 2-7 carbon atoms,



$R_7-(C(R_8)_2)_s-$,

$R_7-(C(R_8)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$, R_8R_9-CH-

$M-(C(R_6)_2)_r-$, or

$Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$;

R_8 , and R_9 are each independently $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$, or $-(C(R_6)_2)_rOR_6$;

J is independently hydrogen, chlorine, fluorine, or bromine;

Q is an alkyl of 1-6 carbon atoms or hydrogen;

$a=0$ or 1 ;

$g=1-6$;

$k=0-4$;

n is $0-1$;

m is $0-3$;

$p=2-4$;

$q=0-4$;

$r=1-4$;

$s=1-6$;

$u=0-4$ and $v=0-4$, wherein the sum of $u+v$ is $2-4$;

$x=0-3$;

$y=0-1$;

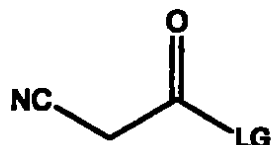
$z=0-3$;

or a salt thereof.

2. The method of Claim 1, wherein LG' is chloro.

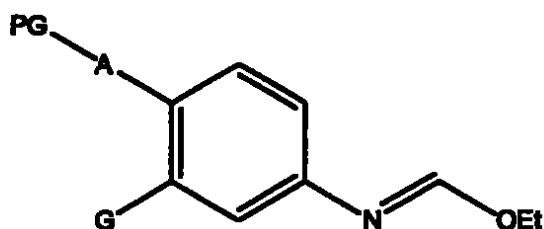
3. The method of Claim 1, further comprising the step of substituting the LG'' group on a compound of formula (I) with a nucleophile.

4. The method of Claim 1, further comprising the step of forming the compound of formula (II) by condensing an active methylene compound of formula (IV):



(IV)

with an arylformimide compound of formula (III):

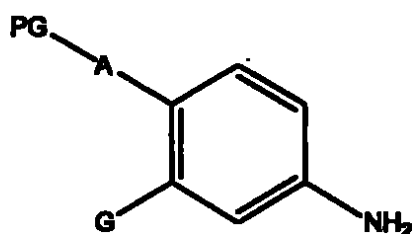


(III),

wherein LG, PG, A and G are as previously defined.

5. The method of Claim 4, wherein LG is morpholino, PG is acyl, A is amino and G is ethoxy.

6. The method of Claim 4, further comprising the step of forming the arylformimide by reacting an arylamine of formula (V):



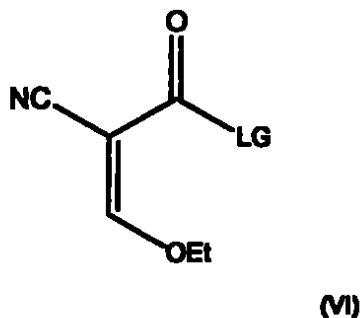
(V)

with orthoformate, wherein PG, A and G are as previously defined.

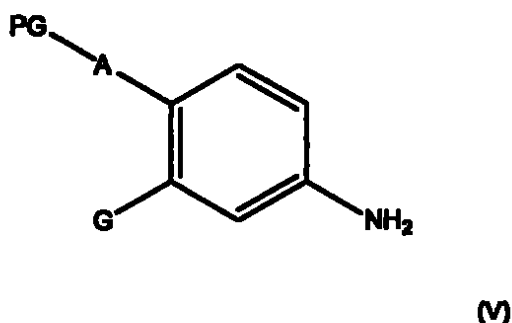
7. The method of Claim 6, wherein the arylamine compound is N-(4-amino-2-ethoxyphenyl) acetamide.

8. The method of Claim 6, wherein the orthoformate is triethyl orthoformate.

9. The method of Claim 1, further comprising the step of forming the compound of formula (II) by reacting an alkoxymethylene compound of formula (VI):



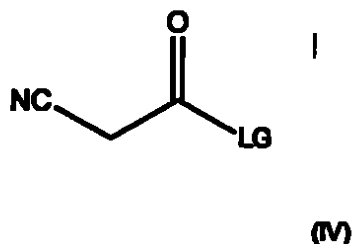
with an arylamine of formula (V):



, wherein LG, PG, A and G are as previously defined.

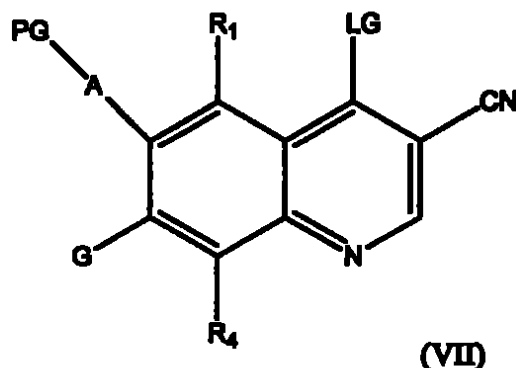
10. The method of Claim 9, wherein LG is morpholino, PG is acyl, A is amino and G is ethoxy.

11. The method of Claim 9, further comprising the step of forming the alkoxymethylene compound by condensating an active methylene compound of formula (IV):



with orthoformate, wherein LG is as previously defined.

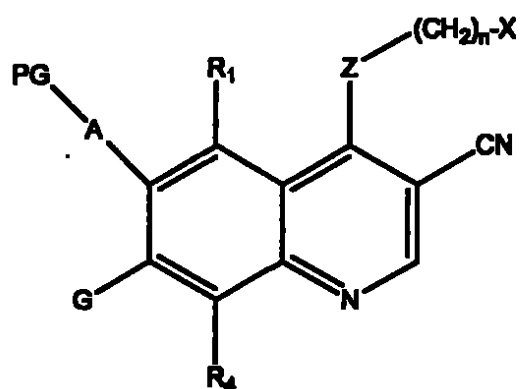
12. The method of Claim 11, wherein the active methylene compound is morpholinocyanoacetate.
13. The method of Claim 11, wherein the orthoformate is triethyl orthoformate.
14. The method of Claim 1, wherein the treatment of the compound of formula (II) with phosphoryl chloride occurs at a temperature in the range of 60 to 100°C.
15. The method of Claim 1, wherein a compound of the following formula (VII):



is an intermediate formed after the reaction of a compound of formula (II) with POLG'_3 , but before the formation of a compound of formula (I), wherein LG, LG', PG, A, G, R₁ and R₄ are as previously defined.

16. The method of Claim 15, wherein LG is morpholino.
17. The method of Claim 16, wherein the compound of formula (VII) is N-[3-cyano-7-ethoxy-4-(4-morpholinyl)-6-quinoliny] acetamide.
18. The method of Claim 1, wherein the compound of formula (I) is N-[4-chloro-3-cyano-7-hydroxy-6-quinoliny] acetamide.
19. The method of Claim 1, wherein the compound of formula (II) is morpholinocyanoenamine.
20. A method of preparing a 4-substituted quinoline compound of the following formula (VIII):

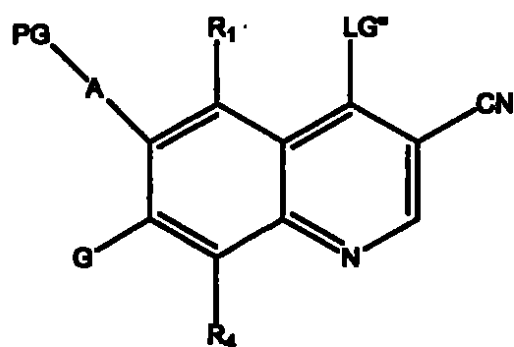
- 37 -



(VIII),

said method comprising the steps of:

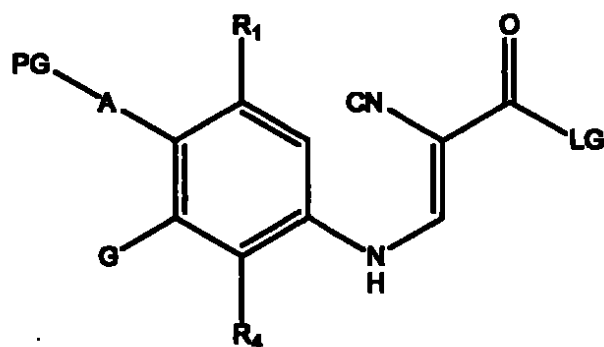
- a. reacting a compound of formula (I):



(I)

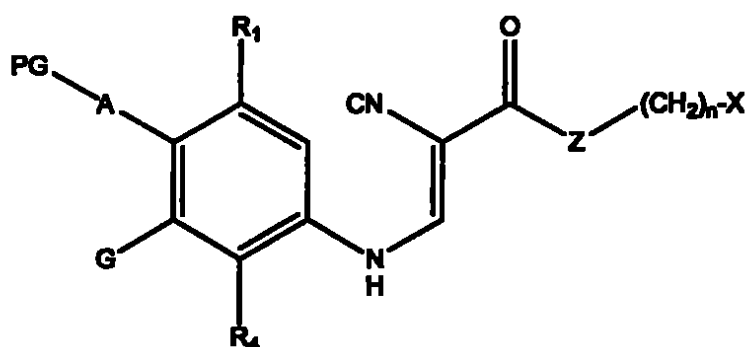
with a nucleophilic reagent of formula HZ-(CH₂)_n-X; or

- b(i). reacting a compound of formula (II):



(II),

with a nucleophilic reagent of formula HZ-(CH₂)_n-X to form a compound of formula (IX):



(IX); and

b(ii). cyclizing the compound of formula (IX) with a reagent of formula $POLG'$ to produce the compound of formula (VIII).

wherein :

LG is a leaving group selected from the group consisting of morpholino, o-mesyl, o-tosyl, triflate;

LG' is halo;

LG'' is a leaving group selected from the group consisting of morpholino, o-mesyl, o-tosyl, triflate and halogen;

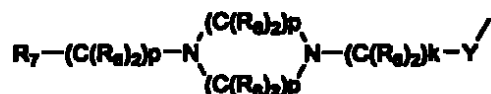
PG is a protecting group selected from the group consisting of acyl, $CH_3OC(O)-$, $EtOC(O)-$, Fmoc, trifluoroacetamide, Troc, Phenoc, benzamide, Teoc and cyclic imides such as phthalimide, maleimide and 2,5-dimethylpyrrole;

A is O, NR, or S;

R is H, alkyl, alkenyl, or alkynyl; and

G , R_1 and R_4 are each, independently, hydrogen, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkenyloxy of 2-6 carbon atoms, alkynyloxy of 2-6 carbon atoms, hydroxymethyl, halomethyl, alkanoyloxy of 1-6 carbon atoms, alkenoyloxy of 3-8 carbon atoms, alkynoyloxy of 3-8 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkenoyloxymethyl of 4-9 carbon atoms, alkynoyloxymethyl of 4-9 carbon atoms, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, alkylsulphinyl of 1-6 carbon atoms, alkylsulphonyl of 1-6 carbon atoms, alkylsulfonamido of 1-6 carbon atoms, alkenylsulfonamido of 2-6 carbon atoms, alkynylsulfonamido of 2-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phthalimide, phenyl, thiophenoxy,

benzyl, amino, hydroxyamino, alkoxyamino of 1-4 carbon atoms, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl, N-alkyl-N-alkenylamino of 4 to 12 carbon atoms, N,N-dialkenylamino of 6-12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino,

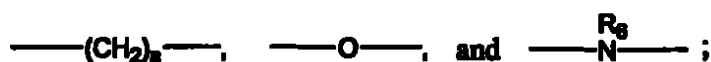


$R_7-(C(R_6)_2)_s-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$, or $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_2-Y-$;

or R_1 and R_4 are as defined above and G is R_2-NH- ;

or if any of the substituents R_1 , R_4 or G are located on contiguous carbon atoms then they may be taken together as the divalent radical $-O-C(R_6)_2-O-$;

Y is a divalent radical selected from the group consisting of

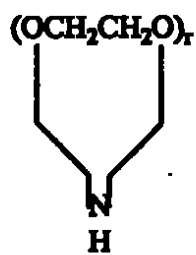


R_7 is $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, or $-NR_6(OR_6)$;

M is $>NR_6-O-$, $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$, or $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$;

W is $>NR_6-O-$ or is a bond;

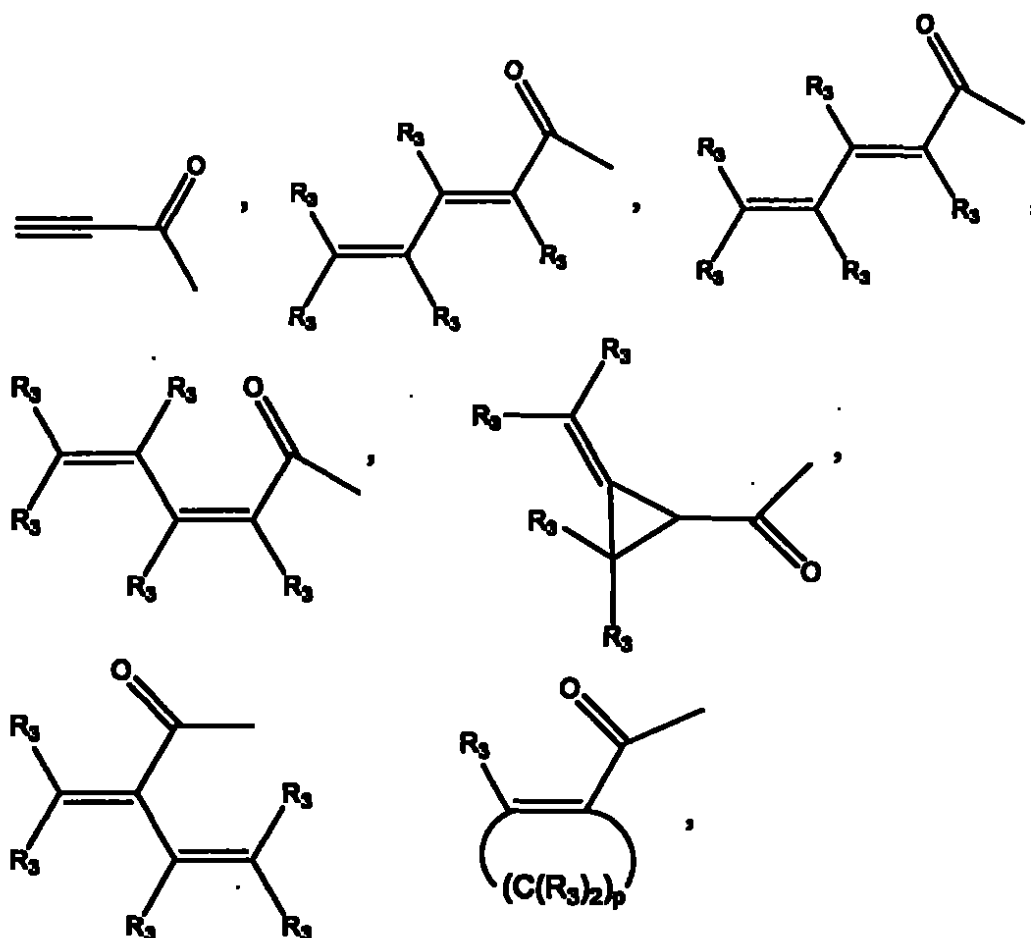
Het is selected from the group consisting of morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine S-oxide, thiomorpholine S,S-dioxide, piperidine, pyrrolidine, aziridine, pyridine, imidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, thiazole, thiazolidine, tetrazole, piperazine, furan, thiophene, tetrahydrothiophene, tetrahydrofuran, dioxane, 1,3-dioxolane, tetrahydropyran, and

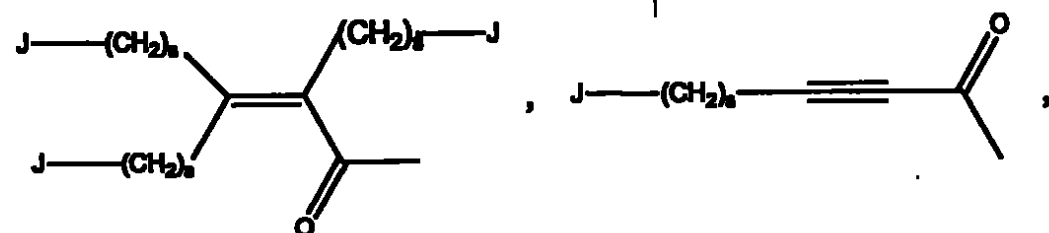
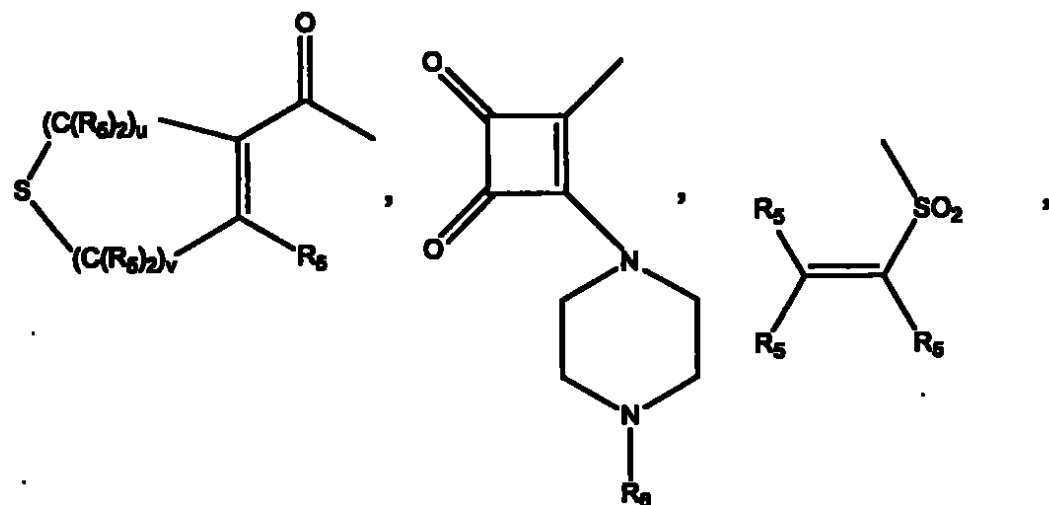
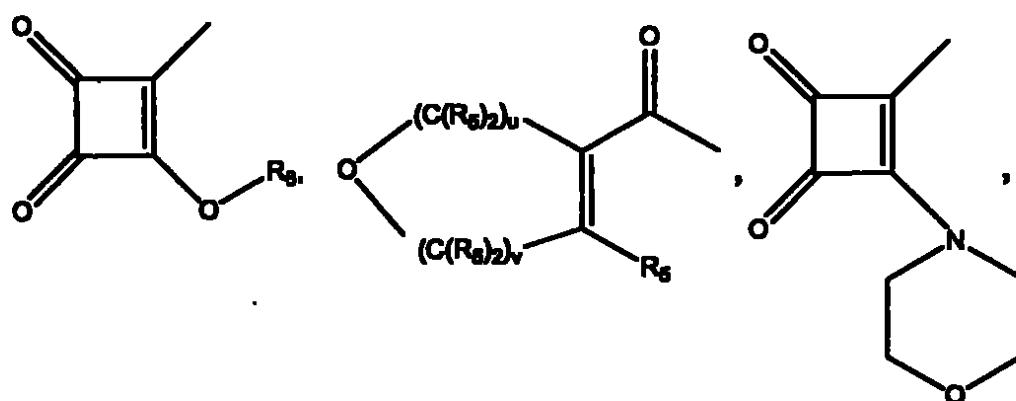
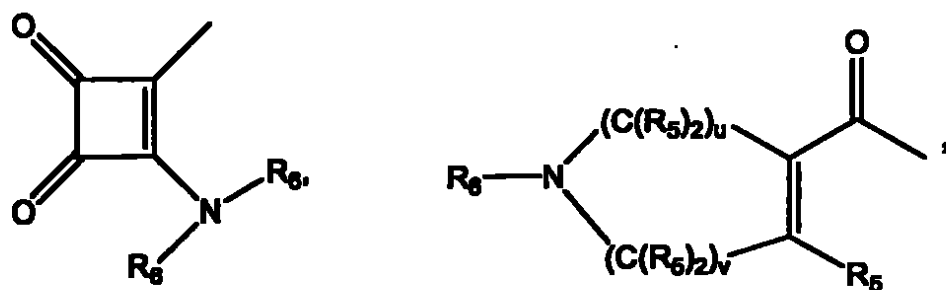
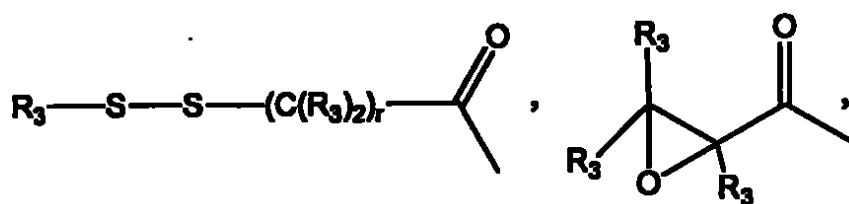


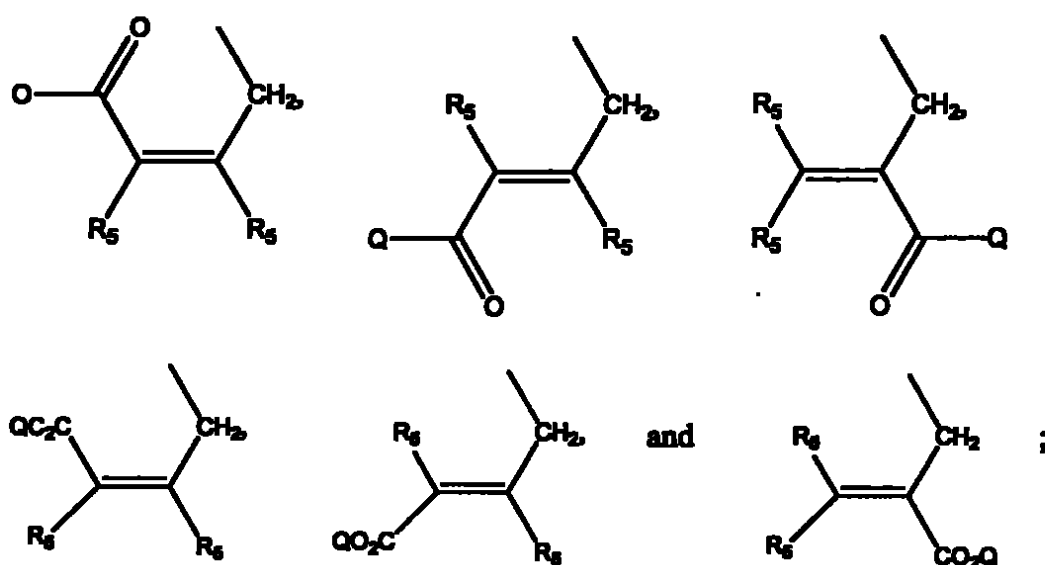
wherein Het is optionally mono- or di-substituted on carbon or nitrogen with R_6 , optionally mono- or di-substituted on carbon with hydroxy, $-N(R_6)_2$, or $-OR_6$, optionally mono or di-substituted on carbon with the mono-valent radicals $-(C(R_6)_2)_s$, OR_6 or $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$, and optionally mono or di-substituted on a saturated carbon with divalent radicals $-O-$ or $-O(C(R_6)_2)_sO-$;

R_6 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 1-6 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, carboxyalkyl (2-7 carbon atoms), phenyl, or phenyl optionally substituted with one or more halogen, alkoxy of 1-6 carbon atoms, trifluoromethyl, amino, alkylamino of 1-3 carbon atoms, dialkylamino of 2-6 carbon atoms, nitro, cyano, azido, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, carboxyl, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, or alkyl of 1-6 carbon atoms; with the proviso that the alkenyl or alkynyl moiety is bound to a nitrogen or oxygen atom through a saturated carbon atom;

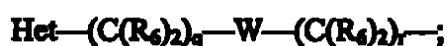
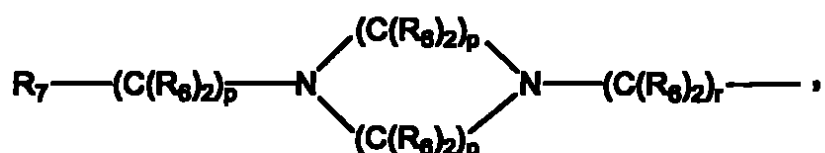
R_2 is selected from the group consisting of



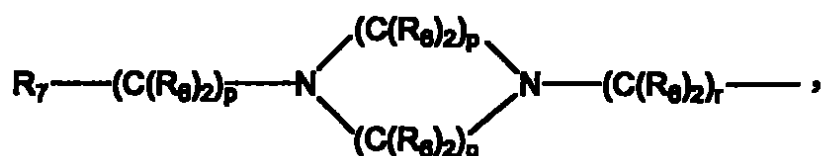




R_3 is independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, carboxy, carboalkoxy of 1-6 carbon atoms, phenyl, carboalkyl of 2-7 carbon atoms,



R_5 is independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, carboxy, carboalkoxy of 1-6 carbon atoms, phenyl carboalkyl of 2-7 carbon atoms,



R_8 , and R_9 are each independently $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$, or $-(C(R_6)_2)_rOR_6$;

J is independently hydrogen, chlorine, fluorine, or bromine;

Q is an alkyl of 1-6 carbon atoms or hydrogen;

$a=0$ or 1 ;

$g=1-6$;

$k=0-4$;

n is 0-1;

m is 0-3;

$p=2-4$;

$q=0-4$;

$r=1-4$;

$s=1-6$;

$u=0-4$ and $v=0-4$, wherein the sum of $u+v$ is 2-4;

$x=0-3$;

$y=0-1$;

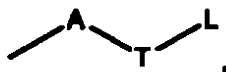
$z=0-3$;

Z can be NR' , O or S;

n is 0 or 1; and

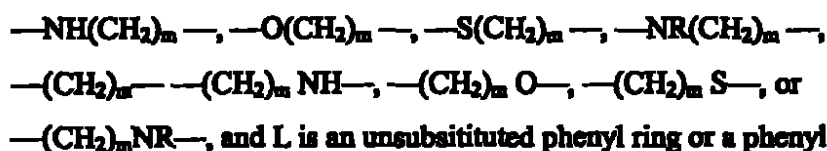
X can be cycloalkyl of 3 to 7 carbon atoms, which may be optionally substituted with one or more alkyl of 1 to 6 carbon atom groups, or is a pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring, wherein the pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring may be optionally mono-, di-, or tri-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, or X can be a bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl ring system of 8 to 12 atoms, where the bicyclic heteroaryl ring contains 1 to 4 heteroatoms selected from N, O, and S with the proviso that the bicyclic

heteroaryl ring does not contain O—O, S—S, or S—O bonds and where the bicyclic aryl or bicyclic heteroaryl ring may be optionally mono- di-, tri, or tetra-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, oxo, thio, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkyl amino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, or X can be a radical having the formula:



wherein A is a pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring; wherein the pyridinyl, pyrimidinyl, or phenyl ring may be optionally mono- or di-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms,

N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, T is bonded to a carbon of A and is:

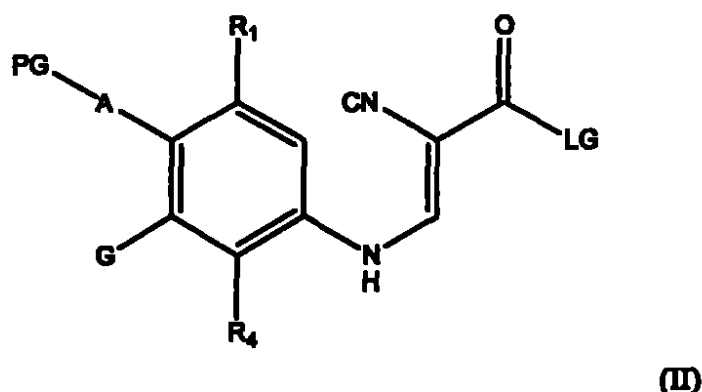


mono-, di-, or tri-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino, or L can be a 5- or 6-membered heteroaryl ring where the heteroaryl ring contains 1 to 3 heteroatoms selected from N, O, and S, with the proviso that the heteroaryl ring does not contain O—O, S—S, or S—O bonds, and where the heteroaryl ring is optionally mono- or di-substituted with a substituent selected from the group consisting of halogen, oxo, thio, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, azido, hydroxyalkyl of 1-6 carbon atoms, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, alkenoylamino of 3-8 carbon atoms, alkynoylamino of 3-8 carbon atoms, carboxyalkyl of 2-7 carbon atoms, carboalkoxyalkyl of 3-8 carbon atoms, aminoalkyl of 1-5 carbon atoms, N-alkylaminoalkyl of 2-9 carbon atoms, N,N-

dialkylaminoalkyl of 3-10 carbon atoms, N-alkylaminoalkoxy of 2-9 carbon atoms, N,N-dialkylaminoalkoxy of 3-10 carbon atoms, mercapto, and benzoylamino; or a salt thereof.

21. The method of Claim 20, wherein LG' is chloro.

22. A compound of the following formula (II):



wherein;

LG is a leaving group selected from the group consisting of morpholino, o-mesyl, o-tosyl, or triflate; or

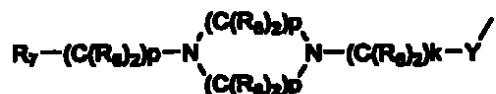
PG is a protecting group selected from the group consisting of acyl, CH₃OC(O)-, EtOC(O)-, Fmoc, trifluoroacetamide, Troc, Phenoc, benzamide, Teoc and cyclic imides such as phthalimide, maleimide and 2,5-dimethylpyrrole;

A is O, NR, or S;

R is H, alkyl, alkenyl, or alkynyl; and

G, R₁ and R₄ are each, independently, hydrogen, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, alkenyloxy of 2-6 carbon atoms, alkynyloxy of 2-6 carbon atoms, hydroxymethyl, halomethyl, alkanoyloxy of 1-6 carbon atoms, alkenoyloxy of 3-8 carbon atoms, alkynoyloxy of 3-8 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkenoyloxymethyl of 4-9 carbon atoms, alkynoyloxymethyl of 4-9 carbon atoms, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, alkylsulphinyl of 1-6 carbon atoms, alkylsulphonyl of 1-6 carbon atoms, alkylsulfonamido of 1-6 carbon atoms, alkenylsulfonamido of 2-6 carbon atoms, alkynylsulfonamido of 2-6 carbon atoms, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, carboxy, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms,

carboalkyl of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phthalimide, phenyl, thiophenoxy, benzyl, amino, hydroxyamino, alkoxyamino of 1-4 carbon atoms, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 2 to 12 carbon atoms, N-alkylcarbamoyl, N,N-dialkylcarbamoyl, N-alkyl-N-alkenylamino of 4 to 12 carbon atoms, N,N-dialkenylamino of 6-12 carbon atoms, phenylamino, benzylamino,

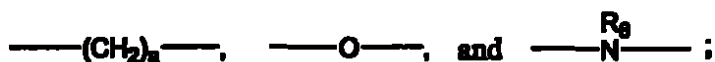


$R_7-(C(R_6)_2)_3-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$, or $Het-(C(R_6)_2)_qW-(C(R_6)_2)_2-Y-$;

or R_1 and R_4 are as defined above and G is R_2-NH- ;

or if any of the substituents R_1 , R_4 or G are located on contiguous carbon atoms then they may be taken together as the divalent radical $-O-C(R_6)_2-O-$;

Y is a divalent radical selected from the group consisting of

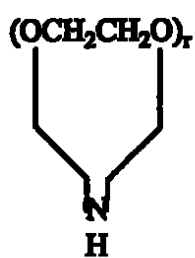


R_7 is $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, or $-NR_6(OR_6)$;

M is $>NR_6$, $-O-$, $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$, or $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$;

W is $>NR_6$, $-O-$ or is a bond;

Het is selected from the group consisting of morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine S-oxide, thiomorpholine S,S-dioxide, piperidine, pyrrolidine, aziridine, pyridine, imidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, thiazole, thiazolidine, tetrazole, piperazine, furan, thiophene, tetrahydrothiophene, tetrahydrofuran, dioxane, 1,3-dioxolane, tetrahydropyran, and

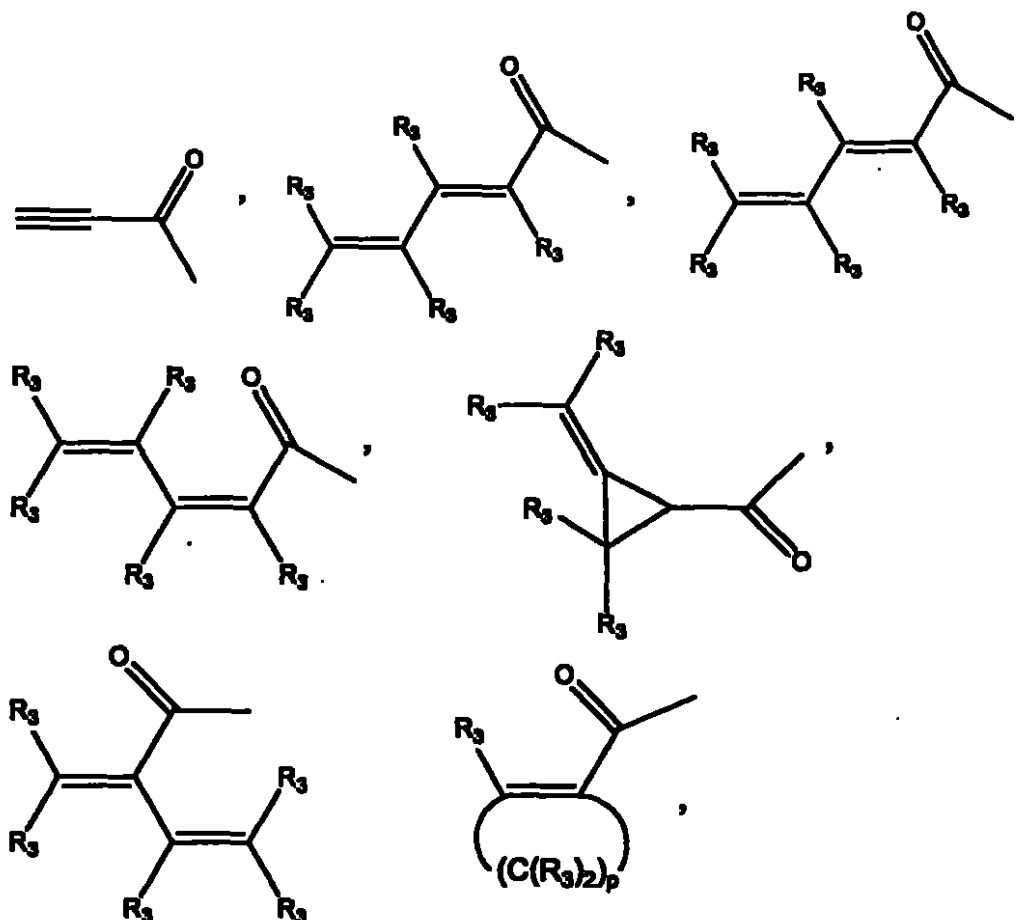


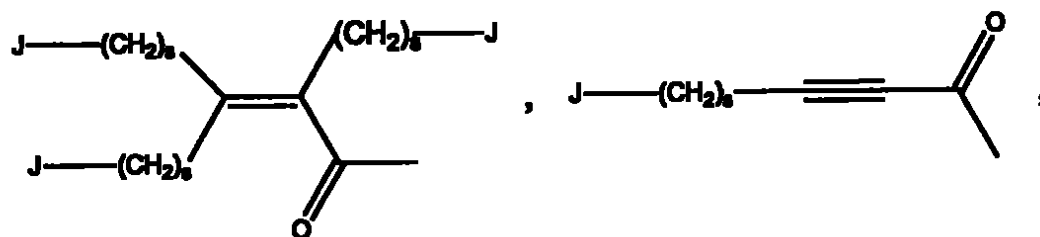
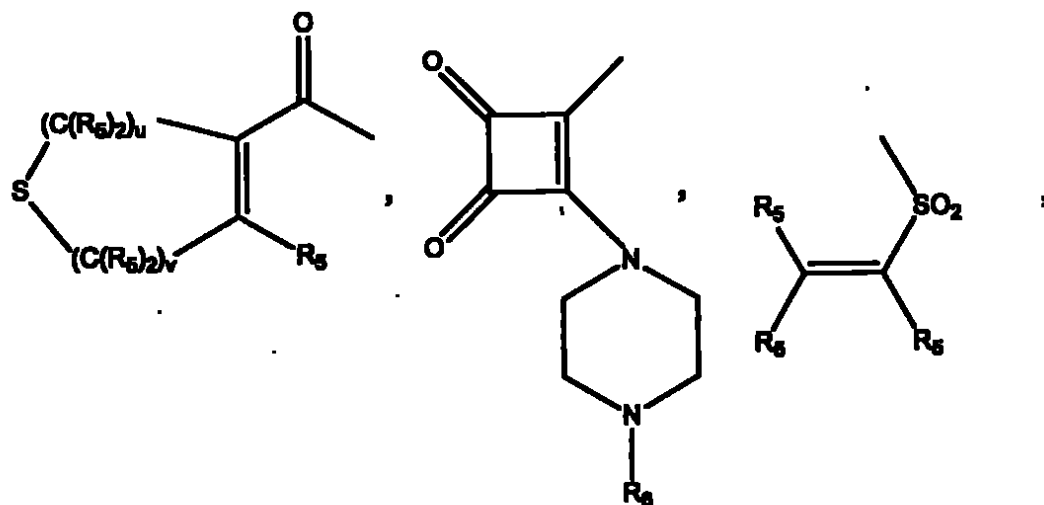
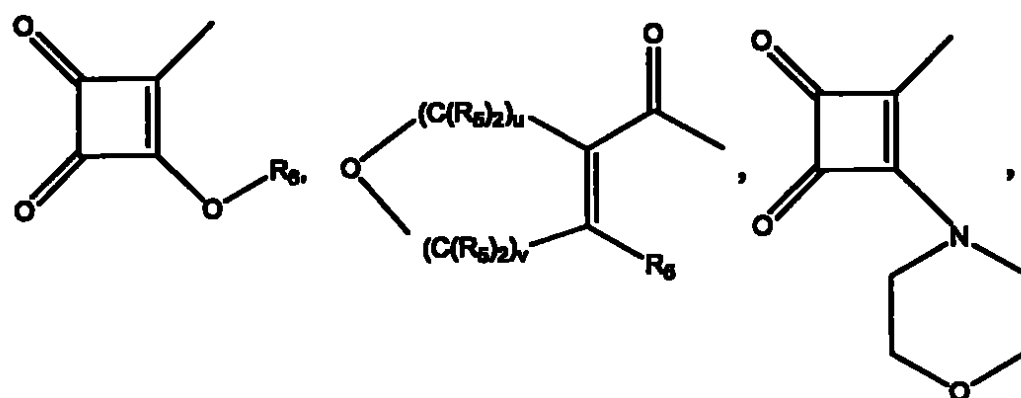
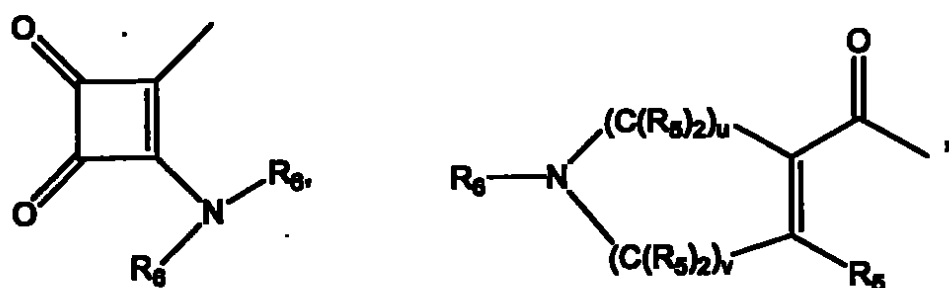
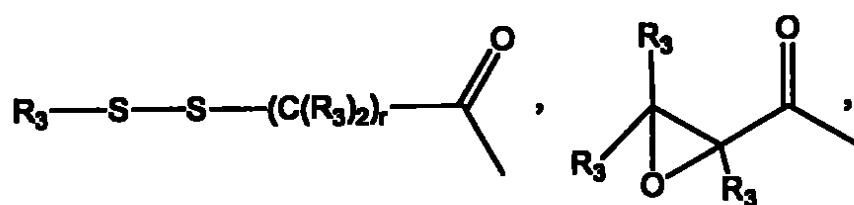
wherein Het is optionally mono- or di-substituted on carbon or nitrogen with R_6 , optionally mono- or di-substituted on carbon with hydroxy, $-N(R_6)_2$, or $-OR_6$, optionally mono or di-substituted on carbon with the mono-valent radicals

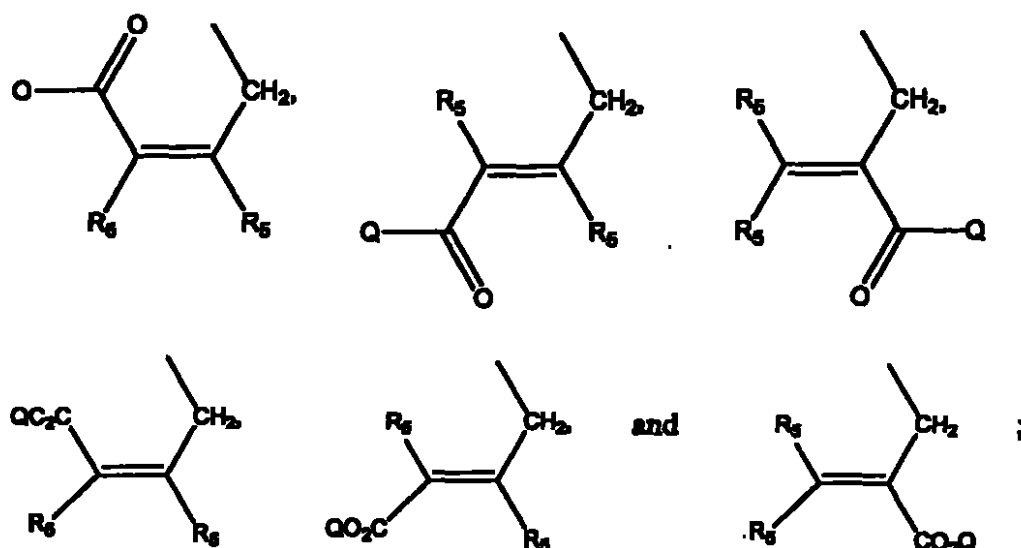
$-(C(R_6)_2)_n$, OR_6 or $-(C(R_6)_2)_n N(R_6)_2$, and optionally mono or di-substituted on a saturated carbon with divalent radicals $-O-$ or $-O(C(R_6)_2)_n O-$;

R_6 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-6 carbon atoms, alkynyl of 2-6 carbon atoms, cycloalkyl of 1-6 carbon atoms, carboalkyl of 2-7 carbon atoms, carboxyalkyl (2-7 carbon atoms), phenyl, or phenyl optionally substituted with one or more halogen, alkoxy of 1-6 carbon atoms, trifluoromethyl, amino, alkylamino of 1-3 carbon atoms, dialkylamino of 2-6 carbon atoms, nitro, cyano, azido, halomethyl, alkoxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkanoyloxymethyl of 2-7 carbon atoms, alkylthio of 1-6 carbon atoms, hydroxy, carboxyl, carboalkoxy of 2-7 carbon atoms, phenoxy, phenyl, thiophenoxy, benzoyl, benzyl, phenylamino, benzylamino, alkanoylamino of 1-6 carbon atoms, or alkyl of 1-6 carbon atoms; with the proviso that the alkenyl or alkynyl moiety is bound to a nitrogen or oxygen atom through a saturated carbon atom;

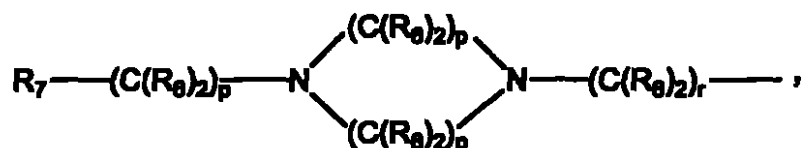
R_2 , is selected from the group consisting of



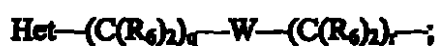
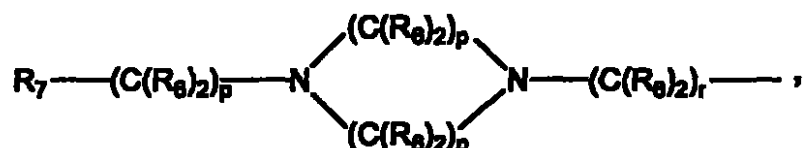




R_3 is independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, carboxy, carboalkoxy of 1-6 carbon atoms, phenyl, carboalkyl of 2-7 carbon atoms,



R_5 is independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, carboxy, carboalkoxy of 1-6 carbon atoms, phenyl carboalkyl of 2-7 carbon atoms,



R_8 , and R_9 are each independently $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$, or $-(C(R_6)_2)_rOR_6$;

J is independently hydrogen, chlorine, fluorine, or bromine;

Q is an alkyl of 1-6 carbon atoms or hydrogen;

$a=0$ or 1;

$g=1-6$;
 $k=0-4$;
 n is 0-1;
 m is 0-3;
 $p=2-4$;
 $q=0-4$;
 $r=1-4$;
 $s=1-6$;
 $u=0-4$ and $v=0-4$, wherein the sum of $u+v$ is 2-4;
 $x=0-3$;
 $y=0-1$;
 $z=0-3$;
 or a salt thereof.

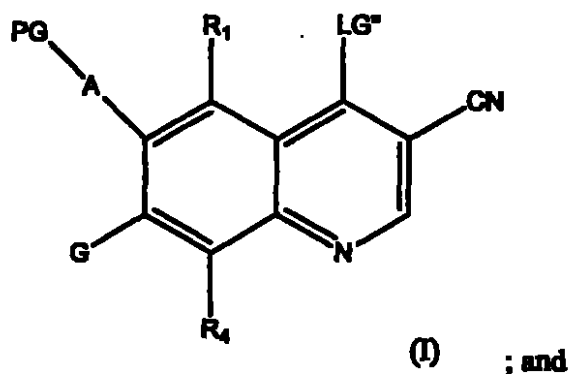
23. The compound of Claim 22, further comprising the following provisos:
- when R_6 is alkenyl of 2-7 carbon atoms or alkynyl of 2-7 carbon atoms, such alkenyl or alkynyl moiety is bound to a nitrogen or oxygen atom through a saturated carbon atom;
- and further provided that
- when Y is $-N R_6-$ and R_7 is $-N R_6 R_6$, $-N(R_6)_3^+$, or $-N R_6 (O R_6)$, then $g=2-6$;
- when M is $-O-$ and R_7 is $-O R_6$ then $p=1-4$;
- when Y is $-N R_6-$ then $k=2-4$; when Y is $-O-$ and M or W is $-O-$ then $k=1-4$;
- when W is not a bond with Het bonded through a nitrogen atom then $q=2-4$;
- and
- when W is a bond with Het bonded through a nitrogen atom and Y is $-O-$ or $-N R_6-$ then $k=2-4$.

24. The compound of Claim 22, wherein LG is morpholino.

25. The compound of Claim 24, wherein PG is acyl, A is amino, G is ethoxy, R_1 is H and R_4 is H.

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

[0076] This invention is directed to methods of preparing 4-substituted quinoline compounds as intermediates in the manufacture of receptor tyrosine kinase inhibitors and intermediate compounds used in the methods thereof, wherein the 4-substituted quinoline compound has the following general formula (I):



wherein substitutions at LG'', PG, A, G, R₁ and R₄ are set forth in the specification.

Memoria Descriptiva

de la

Patente de invención

Sobre

**INTERMEDIARIOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES
DE RECEPTORES DE TIROSINA QUINASAS Y LA
SÍNTESIS DE LOS MISMOS**

Solicitada por

WYETH

Con domicilio en

**Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
Estados Unidos de América**

Por un plazo de 20 años

**INTERMEDIARIOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE RECEPTORES
DE TIROSINA QUINASAS Y LA SÍNTESIS DE LOS MISMOS**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

[0001] Esta invención está dirigida a métodos de preparación de compuestos de quinolina 4-sustituida como intermediarios en la elaboración de inhibidores de receptores de tirosina quinasas y los compuestos intermediarios utilizados en dichos métodos.

Antecedentes relacionados en el arte

[0002] Las proteína tirosina quinasas (PTK) son críticas para la regulación del crecimiento celular y la diferenciación. Una clase general de PTK comprende los receptores de tirosina quinasas (RTK). Una vez activadas, habitualmente a través de unión de un ligando, una RTK inicia las señales para diversas actividades, tal como el crecimiento celular y la replicación.

[0003] Las RTK comprenden una de las más grandes familias de PTK y presentan diversas actividades biológicas. Hasta el presente, se han identificado al menos diecinueve (19) subfamilias distintas de RTK. Una de dichas subfamilias es la familia "HER" de RTK, que incluye el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4).

[0004] Bajo determinadas condiciones, distintos estudios han demostrado que, como resultado ya sea una mutación o sobreexpresión, estas RTK se pueden subsensibilizar, cuyo resultado es una proliferación celular descontrolada que puede conducir al crecimiento de tumores y distintos tipos de cáncer (Wilks, A. F., *Adv. Cancer Res.*, 60, 43 (1993) y Parsons, J. T.;

Parsons, S. J., *Important Advances in Oncology*, DeVita, V. T. Ed., J. B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)). Por ejemplo, la sobreexpresión del producto de la quinasa de receptores de los oncogenes ErbB2 se ha asociado con cáncer de mama y ovario en humanos (Slamon, D. J. et al., *Science*, 244, 707 (1989) y *Science*, 235, 177 (1987)).

[0005] Además, la desregulación de la EGFR quinasa se ha asociado con tumores epidermoides (Reiss, M., et al., *Cancer Res.*, 51, 6254 (1991)), tumores de mama (Macias, A. et al., *Anticancer Res.*, 7, 459 (1987)) y tumores que comprometen otros órganos importantes (Gullick, W. J., *Brit. Med. Bull.*, 47, 87 (1991)).

[0006] Se sabe también que estas RTK están comprometidas en los procesos cruciales para el progreso de tumores, tal como apoptosis, angiogénesis y metástasis.

[0007] Por ello, los inhibidores de estas RTK son potencialmente de valor terapéutico para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular descontrolado o anormal. Por consiguiente, muchos de los estudios más recientes tratan del desarrollo de inhibidores específicos de RTK como potenciales agentes terapéuticos anticancerosos (por ejemplo, Traxler, P., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 1599 (1998) y Bridges, A. J., *Emerging Drugs*, 3, 279 (1998)).

[0008] Los derivados quinolina son conocidos por ser compuestos intermedarios importantes en la síntesis de inhibidores de RTK. Por ejemplo, en las siguientes Patentes de EE.UU., se describen derivados de quinolina y se establece que los compuestos están comprometidos en la inhibición de la actividad PTK: 6.288.082 (11 de septiembre, 2001) y 6.297.258 (2 de octubre,

2001).

[0009] Además, en el arte se conocen diversos métodos para la preparación de derivados quinolina, pero estos métodos presentan serias limitaciones. Uno de dichos métodos es la reacción de ciclación térmica. (Sabnis, R.W., et al., *J. Hetero. Chem.*, 29, 65 (1992); Mehta, N.C., et al., *J. Ind. Chem. Soc.*, 55(2), 193 (1978); Bredereck, H., et al., *Chem. Ber.*, 98(4), 1081 (1965); Salon, J., et al., *fur Chem.*, 131, 293 (2000)). Si bien es de uso común, este método requiere de condiciones de temperatura alta, lo cual limita su uso en la producción a gran escala de quinolina y de derivados de quinolina. Este método también requiere de condiciones de gran dilución, que dan como resultado una disminución generalizada en el rendimiento. Aún más, los rendimientos de las reacciones de ciclación térmica son típicamente del 50% o menos.

[0010] Otra limitación es que muchas de las reacciones usadas en la preparación de los derivados de quinolina a menudo generan productos secundarios indeseados. Por ejemplo, la reacción de cloración empleada en la preparación de derivados de quinolina tiene la contra de generar un alquitrán viscoso y productos de descomposición que son difíciles de limpiar y eliminar, lo cual da como resultado rendimientos muy variables, típicamente en un rango entre 24-64%.

[0011] Recientemente, se han comenzado a investigar otros métodos para la preparación de derivados de quinolina. Uno de dichos métodos comprende el uso de metodología asistida por microondas para la preparación de quinolonas a partir de aminas aromáticas. (Dave, C. G., et al., *Ind. J. Chem.*, 41B, 650 (2002)). Sin embargo, estos métodos más nuevos también sufren de

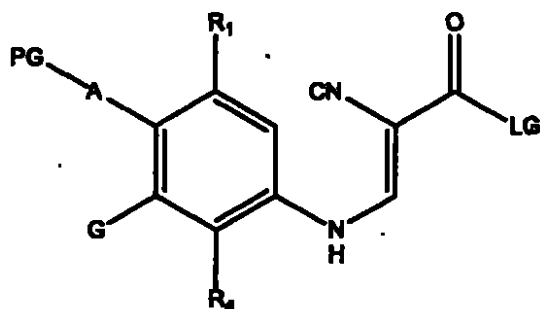
las mismas limitaciones que se mencionaran previamente, tal como el requerimiento de condiciones de temperatura alta.

[0012] Por consiguiente, persiste la necesidad de nuevos compuestos quinolina en la preparación de inhibidores de RTK y de métodos de preparación dichos compuestos quinolina sin las limitaciones mencionadas. En particular, persiste la necesidad de métodos de preparación de dichos compuestos quinolina sin el requisito de condiciones de temperatura alta.

RESUMEN DE LA INVENCION

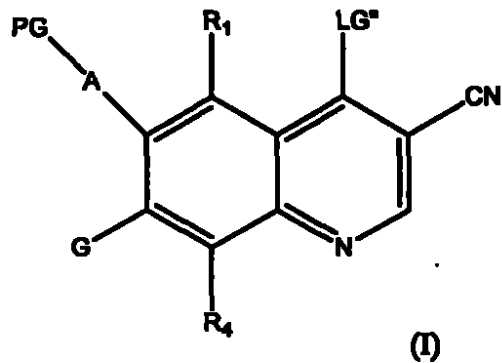
[0013] Esta invención se relaciona con métodos de preparación de compuestos de quinolina 4-sustituida como intermediarios en la elaboración de inhibidores de RTK y con los intermediarios utilizados en dichos métodos.

[0014] Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención es un método de preparación de un compuesto quinolina 4-sustituida que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



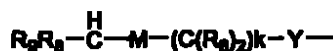
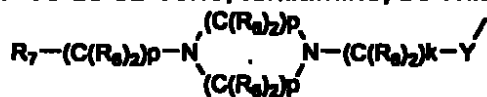
(II)

con un reactivo de fórmula POLG', donde LG' es halo, para proveer un compuesto de fórmula (I):



donde LG es un grupo saliente seleccionado del grupo formado por morfolino, o-mesilo, o-tosilo, triflato, LG'' es un grupo saliente seleccionado del grupo formado por morfolino, o-mesilo, o-tosilo, triflato o halógeno; PG es un grupo protector seleccionado del grupo formado por acilo, CH₃OC(O)-, EtOC(O)-, Fmoc, trifluoroacetamida, Troc, Fenoc, benzamida, Teoc e imidas cíclicas, tal como ftalimida, maleimida y 2,5-dimetilpirrol; A es O, NR o S, R es H, alquilo, alquenilo o alquinilo; y G, R₁ y R₄ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoxido de 2-6 átomos de carbono, alquinoxido de 2-6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoloxido de 1-6 átomos de carbono, alquinoxido de 3-8 átomos de carbono, alquinoxido de 3-8 átomos de carbono, alcanoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquinoximetilo de 4-9 átomos de carbono, alquinoximetilo de 4-9 átomos de carbono, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxido de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamida de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamida de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamida de 2-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, carboxi,

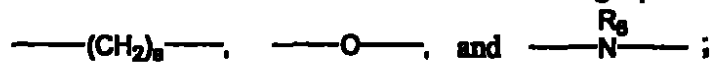
carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquillo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, ftalimida, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcoxlamino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,



$R_7-(C(R_6)_2)_p-Y$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y$, o $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_k-Y$ o R_1 y R_4 son como se definieron precedentemente y G es R_2-NH ;

o si cualquiera de los sustituyentes R_1 , R_4 o G están ubicados sobre átomos de carbono contiguos entonces se pueden tomar juntos como el radical divalente $-O-C(R_6)_2-O$;

Y es un radical divalente seleccionado del grupo formado por

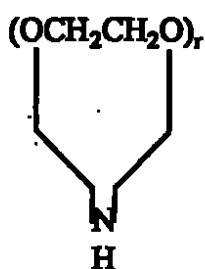


R_7 es $-NR_6R_8$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, o $-NR_6(OR_6)$;

M es $>NR_6$, $-O-$, $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_8$, o $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$;

W es $>NR_6$, $-O-$ o es un enlace;

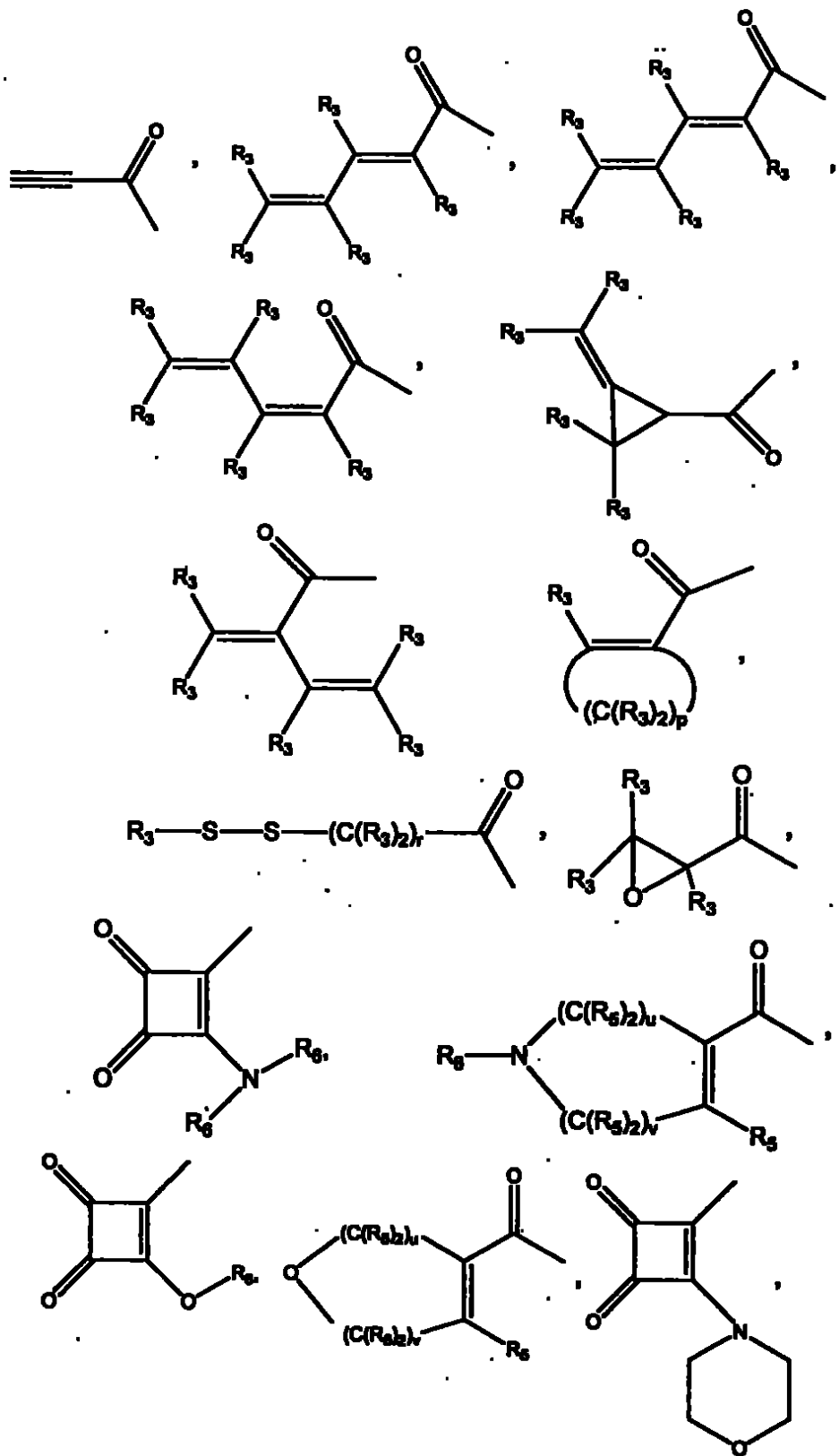
Het se selecciona del grupo formado por morfolino, tiomorfolino, S-óxido de tiomorfolino, S,S-dióxido de tiomorfolino, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano y

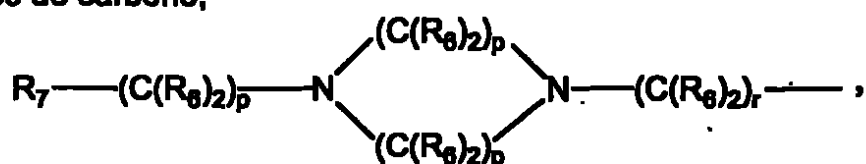
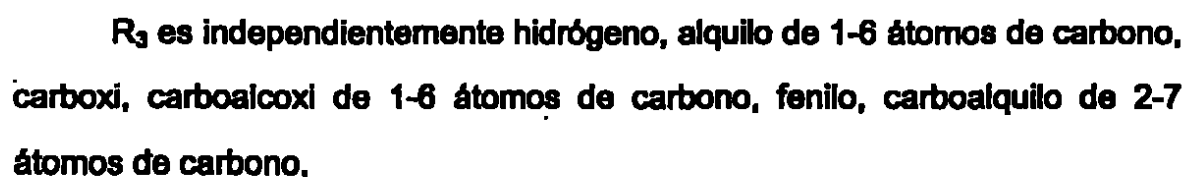


—(C(R₈)₂)₃ OR₉ o —(C(R₈)₂)₃ N(R₈)₂, y opcionalmente mono o disustituido en un carbono saturado con radicales divalentes —O— o —O(C(R₈)₂)₃ O—;

R₈ es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1-6 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, carboxialquilo (2-7 átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más entre halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azida, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanóxloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanofilamino de 1-6 átomos de carbono o alquilo de 1-6 átomos de carbono; con la condición que el grupo alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno u oxígeno a través de un átomo de carbono saturado;

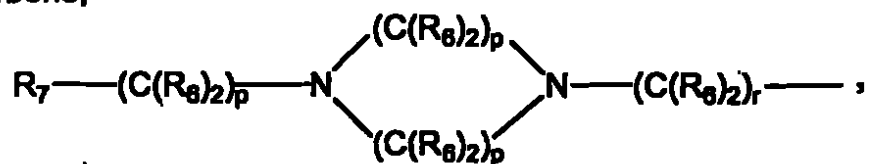
R₂, se selecciona del grupo formado por







R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1-6 átomos de carbono, fenilcarboalquilo de 2-7 átomos de carbono,



R_8 y R_9 son cada uno, independientemente, $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{NR}_8\text{R}_9$, o $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{OR}_6$;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

Q es un alquilo de 1-6 átomos de carbono o hidrógeno;

a = 0 ó 1;

g = 1-6;

k = 0-4;

n es 0-1;

m es 0-3;

p = 2-4;

q = 0-4;

r = 1-4;

s = 1-6;

u = 0-4 y v = 0-4, donde la suma de u+v es 2-4;

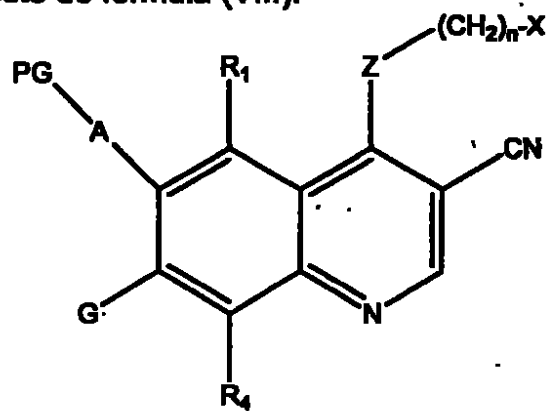
x = 0-3;

$y = 0-1$;

$z = 0-3$;

o una sal del mismo.

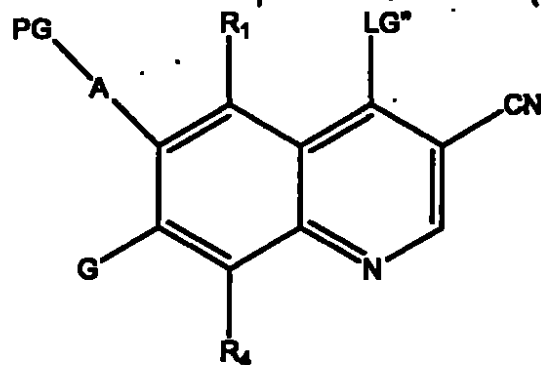
[0015] La presente invención también está dirigida a un método para sintetizar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII),

que comprende los pasos de:

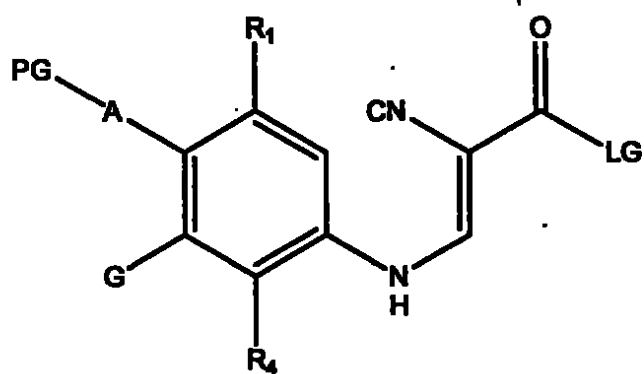
a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I):



(I)

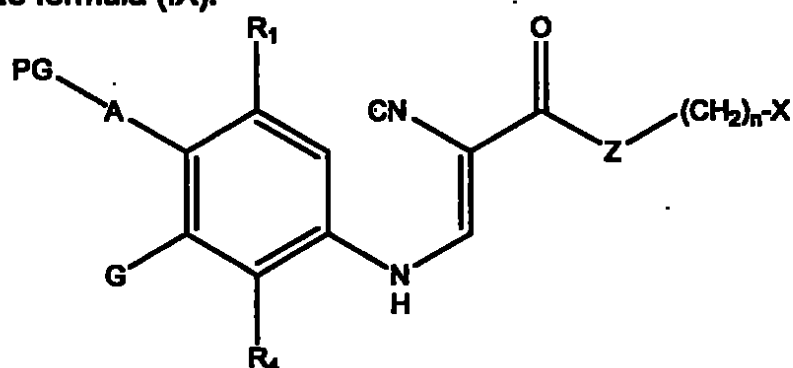
con un reactivo nucleofílico de fórmula HZ-(CH₂)_n-X; o

b(i). hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II),

con un reactivo nucleofílico de fórmula $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n\text{X}$ para formar un compuesto de fórmula (IX):



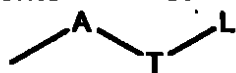
(IX); y

b(ii). ciclar el compuesto de fórmula (IX) con un reactivo de fórmula POLG' para producir el compuesto de fórmula (VIII).

donde LG , LG' , LG'' , PG , A , G , R_1 y R_4 son como se definieron precedentemente, y Z can be NR' , O o S , n es 0 ó 1, y X puede ser cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o es un anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo, donde dicho anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo

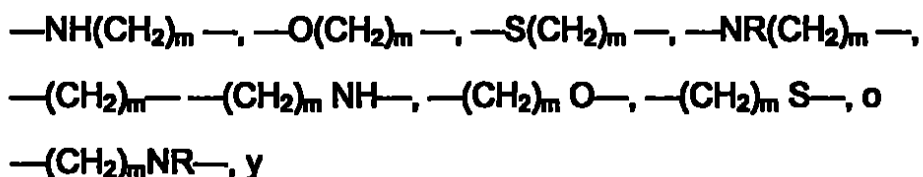
de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzollo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenollamino de 3-8 átomos de carbono, alquinnollamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzollamino, o X puede ser un sistema de anillos arilo bicclico o heteroarilo bicclico de 8 a 12 átomos, donde el anillo heteroarilo bicclico contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, con la condición que el anillo heteroarilo bicclico no contenga enlaces O—O, S—S, o S—O y donde el anillo arilo bicclico o heteroarilo bicclico puede estar opcionalmente mono- di-, tri- o tetrasustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanolloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzollo, bencilo, amino,

alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenollamino de 3-8 átomos de carbono, alquinollamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzollamino, o X puede ser un radical de la siguiente fórmula:



donde A es un anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo; donde dicho anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanolloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nítro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzollo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenollamino de 3-8 átomos de carbono, alquinollamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-

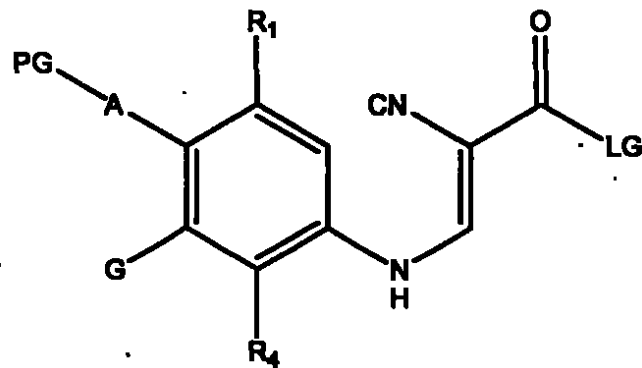
dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzoilamino, T está unido a un carbono de A y es:



L es un anillo fenilo no sustituido o un anillo fenilo mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanolloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, clano, nítro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzollo, bencilo, amino, alquillamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenollamino de 3-8 átomos de carbono, alquinollamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquillaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzollamino o L puede ser un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, donde dicho anillo heteroarilo contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, con la condición que el anillo heteroarilo no

contenga enlaces O—O, S—S o S—O; y donde el anillo heteroarilo está opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanolloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzollo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenollamino de 3-8 átomos de carbono, alquinollamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzoilamino.

[0016] En otro aspecto, la presente invención es un compuesto aril-2-propenamida intermediario usado en el método precedente de preparación de un compuesto quinolina 4-sustituida de fórmula (I), donde dicho compuesto aril-2-propenamida es de la siguiente fórmula (II):



(II)

donde LG, PG, A, G, R_1 y R_4 son como se definieron precedentemente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0017] Los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (VIII) se pueden preparar fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción o modificaciones de los mismos. En los siguientes esquemas de reacción LG, LG', LG'', X, PG, A, G, R_1 y R_4 se seleccionan entre los grupos definidos precedentemente.

[0018] El esquema 1 ilustra realizaciones preferidas del método de preparación de un compuesto quinolina 4-sustituida.

Esquema 1

deseados.

[0021] El método que se muestra en el Esquema 1 muestra que el compuesto de fórmula (II) puede ser convertido en un compuesto de fórmula (I) por formación del Intermediario (VII). Sin embargo, también se puede aislar el Intermediario de la fórmula (VII). Por ello, este método permite la formación de un compuesto quinolina con diversos grupos salientes en la posición 4. Estos compuestos quinolina pueden ser sustituidos luego por reacción de los mismos con un reactivo nucleofílico.

[0022] Con estas ventajas, el presente método supera muchas de las limitaciones de los métodos anteriores, obteniéndose como resultado una mayor producción y una manera más eficaz en cuanto al costo para preparar los compuestos con núcleo de quinolina para su uso en la elaboración de inhibidores de RTK.

[0023] En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I), (II) y (VIII) son sometidos a las siguientes condiciones:

[0024] Cuando R_6 es un alquenilo de 2-7 átomos de carbono o alquinilo de 2-7 átomos de carbono, dicho grupo alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno u oxígeno a través de un átomo de carbono saturado.

[0025] Además, cuando Y es $-\text{N } R_6 -$ y R_7 es $-\text{N } R_6 R_6$, $-\text{N}(R_6)_3^+$, o $-\text{N } R_6 (\text{O } R_6)$, entonces $g = 2-6$; cuando M es $-\text{O}-$ y R_7 es $-\text{O } R_6$ entonces $p = 1-4$; cuando Y es $-\text{N } R_6 -$ entonces $k = 2-4$; cuando Y es $-\text{O}-$ y M o W es $-\text{O}-$ entonces $k = 1-4$; cuando W no es un enlace con Het unido a través de un átomo de nitrógeno entonces $q = 2-4$; y cuando W es un enlace con Het unido a través de un átomo de nitrógeno e Y es $-\text{O}-$ o $-\text{N } R_6 -$ entonces $k = 2-4$.

[0026] A los efectos de esta invención, el término "alquilo" incluye grupos alquilo lineales y ramificados, que pueden contener tanto como 12 átomos de carbono. Preferentemente, el grupo alquilo contiene entre 1 a 6 átomos de carbono, aunque se prefiere aún más que sea de 1 a 4 átomos de carbono. El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado alifático que contiene un enlace doble e incluye grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada de 2 a 6 átomos de carbono. Dichos grupos alquenilo pueden existir en sus configuraciones E o Z; los compuestos de esta invención incluyen ambas configuraciones. El término "alquinilo" incluye grupos de cadena lineal y ramificada que contienen de 2 a 6 átomos de carbono con al menos un triple enlace. El término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos alicíclicos que poseen de 3 a 12 átomos de carbono e incluye a modo de ejemplo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo o adamantilo.

[0027] A los efectos de esta invención, el término "arilo" se define como un grupo hidrocarbonado aromático y puede estar sustituido o no sustituido. El grupo arilo contiene preferentemente entre 6 y 12 átomos de carbono y se puede seleccionar entre, a modo de ejemplo, los siguientes grupos: fenilo, α -naftilo, β -naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fenantrilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo, acenaftenilo, acenaftilenilo o fenantrenilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente mono-, di-, tri- o tetrasustituido con sustituyentes seleccionados entre, a modo de ejemplo, el grupo formado por alquilo, acilo, alcóxicarbonilo, alcoxi, alcóxialquilo, alcóxialcoxi, clano, halógeno, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluoropropilo, amino, alquilamino, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alquiltio, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, -

SO₂NH-alquilo, -SO₂N(alquil)₂, -CO₂H, CO₂NH₂, CO₂NH-alquilo y -CO₂N(alquil)₂. Los sustituyentes preferidos para arilos y heteroarilos incluyen: alquilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilalquilo y alquilarilo.

[0028] A los efectos de esta invención, el término "heteroarilo" se define como un sistema de anillos heterocíclicos aromáticos (monocíclicos o bicíclicos), donde los grupos heteroarilo son anillos de cinco o seis miembros que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo formado por S, N y O, e incluyen, a modo de ejemplo: (1) furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzisoxazol, benzimidazol, N-metilbenzimidazol, azabenzimidazol, indazol, quinazolina, quinolina, pirrolidínilo; (2) un heterociclo aromático bicíclico, donde el anillo fenilo, piridina, pirimidina o piridizina está: (i) fusionado a un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros (insaturado) que contiene un átomo de nitrógeno; (ii) fusionado a un anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (insaturado) que contiene dos átomos de nitrógeno; (iii) fusionado a un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros (insaturado) que contiene un átomo de nitrógeno junto con ya sea un átomo de oxígeno o uno de azufre; o (iv) fusionado a un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros (insaturado) que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, N o S. Preferentemente, el grupo heteroarilo bicíclico contiene 8 a 12 átomos de carbono.

[0029] A los efectos de esta invención, el término "alcoxi" se define como C₁-C₆-alquil-O-; donde el término alquilo es como se definió previamente.

[0030] A los efectos de esta invención, el término "alcanolloximetilo" se define como $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}$, donde R es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0031] Los términos "alquilaminoalcoxi" y "dialquilaminoalcoxi" se refieren a grupos alquilamino y dialquilamino con uno o dos grupos alquilo (iguales o diferentes) unidos al átomo de nitrógeno que está unido a un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. Preferentemente, el grupo dialquilaminoalcoxi consiste de 3 a 10 átomos de carbono y un grupo alquilaminoalcoxi consiste de 2 a 9 átomos de carbono.

[0032] A los efectos de esta invención, el término "alquiltio" se define como $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquil-S}$.

[0033] A los efectos de esta invención, "alcoxialquilo" y "alquiltioalquilo" indican un grupo alquilo según se definió previamente que además está sustituido con un alcoxi o alquiltio según se definió previamente. Un grupo alcoxialquilo preferido es alcoximetilo (por ejemplo alcoxi-CH_2).

[0034] A los efectos de esta invención, el término "hidroxi" se define como un grupo HO- . Aún más, a los efectos de esta invención, el término "hidroxialquilo" se define como un grupo HO-alquil- , donde el grupo alquilo consiste de 1 a 6 carbonos.

[0035] A los efectos de esta invención, el término "benzollamino" se define como un grupo $\text{Ph-OC}(\text{O})\text{NH-}$.

[0036] Los términos "monoalquilamino" y "dialquilamino" se refieren a porciones que contienen uno o dos grupos alquilo, donde la cadena alquilo es de 1 a 6 carbonos y los grupos pueden ser iguales o diferentes. Los términos "monoalquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" se refieren a porciones monoalquilamino y dialquilamino con uno o dos grupos alquilo (iguales o

diferentes) unidos al átomo de nitrógeno que está unido a un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Preferentemente, el grupo dialquilaminoalquilo consiste de 3 a 10 átomos de carbono y el grupo alquilaminoalquilo consiste de 2 a 9 átomos de carbono.

[0037] A los efectos de esta invención, el término "mercapto" se define como un grupo $-SH$.

[0038] A los efectos de esta invención, el término "carboxi" se define como un grupo $-COOH$.

[0039] A los efectos de esta invención, el término "alquenollamino" y "alquinollamino" se definen como un grupo $-NH-COOR$, donde R es alquenilo o alquinilo de 3 a 8 átomos de carbono.

[0040] A los efectos de esta invención, el término "carboalcoxi" se define como $-CO_2R$, donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0041] A los efectos de esta invención, el término "carboalquilo" se define como $-COR$, donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0042] A los efectos de esta invención, el término "carboxialquilo" se define como un grupo $HOOCR-$, donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0043] A los efectos de esta invención, el término "carboalcoxdalquilo" se define como un grupo $-R-CO_2-R'$, donde R y R' son alquilo y juntos comprenden entre 2 y 7 átomos de carbono.

[0044] A los efectos de esta invención, el término "aminoalquilo" se define como H_2N -alquilo, donde el grupo alquilo consiste de 1 a 5 átomos de carbono.

[0045] "Azida" es un radical de la fórmula $-N_3$.

[0046] A los efectos de esta invención, el término "alcanollamino" se define como un grupo -NH-COOR , donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0047] Un "acilo" es un radical de la fórmula -(C=O)-alquilo o $\text{-(C=O)-perfluoroalquilo}$, donde el radical alquilo o el radical perfluoroalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono; los ejemplos preferidos incluyen sin limitaciones, acetilo, propionilo, butirilo, trifluoroacetilo.

[0048] A los efectos de esta invención, el término "alquilsulfinilo" se define como un radical R'SO- , donde R' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Un alquilsulfonilo es un radical $\text{R'SO}_2\text{-}$, donde R' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonamida, alquilsulfonamida, alquilsulfonamida son radicales $\text{R'SO}_2\text{NH-}$, donde R' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o un radical alquino de 2 a 6 átomos de carbono, respectivamente.

[0049] El término "sustituyente" se utiliza en la presente para hacer referencia a un radical que puede ser un átomo, un grupo funcional o un grupo que reemplaza un radical hidrógeno en una molécula. A menos que expresamente se defina lo contrario, se considera que cualesquiera de los sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, amino, hidroxilo, ciano, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, oxo, alquiltio, mercapto, haloalquiltio, arilo, ariloxi, ariltio, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, acilo, $\text{-CO}_2\text{-alquilo}$, $\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{-SO}_2\text{NH}_2$, $\text{-SO}_2\text{NH-alquilo}$, $\text{-SO}_2\text{NH-(alquil)}_2$, $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-CO}_2\text{NH}_2$, $\text{-CO}_2\text{NH-alquilo}$ y $\text{-CO}_2\text{N-(alquil)}_2$.

[0050] A los efectos de esta invención, un "halógeno" es uno de los elementos de no metales perteneciente al grupo VII A de la tabla periódica. Por consiguiente, un halógeno de la presente invención es un grupo monovalente que deriva de flúor, cloro, bromo, yodo o astatina. Los halógenos preferidos se seleccionan del grupo formado por cloro, flúor y bromo.

[0051] A los efectos de esta invención, el término "sustituido" se refiere al caso en que un radical hidrógeno de una molécula ha sido reemplazado por otro radical que puede ser un átomo, un grupo funcional o un grupo; estos radicales se denominan en su conjunto como "sustituyentes."

[0052] A los efectos de esta invención, el término "grupo protector" se refiere a un grupo introducido en una molécula para proteger un grupo funcional sensible o una posición específica en la molécula contra cualquier reacción cuando la molécula es expuesta a reactivos o condiciones para transformar o hacer reaccionar otra parte de la molécula. A continuación, se puede eliminar el grupo protector. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos en el arte e incluyen grupos lábiles a ácidos, lábiles a bases, eliminables por luz o eliminables bajo condiciones neutras. Véase, por ejemplo, *Green, Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, págs. 218-288 (1985), cuyo contenido se incorpora en este documento a modo de referencia.

[0053] En la presente invención, los grupos protectores adecuados son grupos acilo, $\text{CH}_3\text{OC(O)-}$, EtOC(O)- , Fmoc, trifluoroacetamida, Troc, Fenoc, benzamida, Teoc e imidas cíclicas, tal como ftalimida, maleimida y 2,5-dimetilpirrol. En una realización preferida, el grupo protector es acilo.

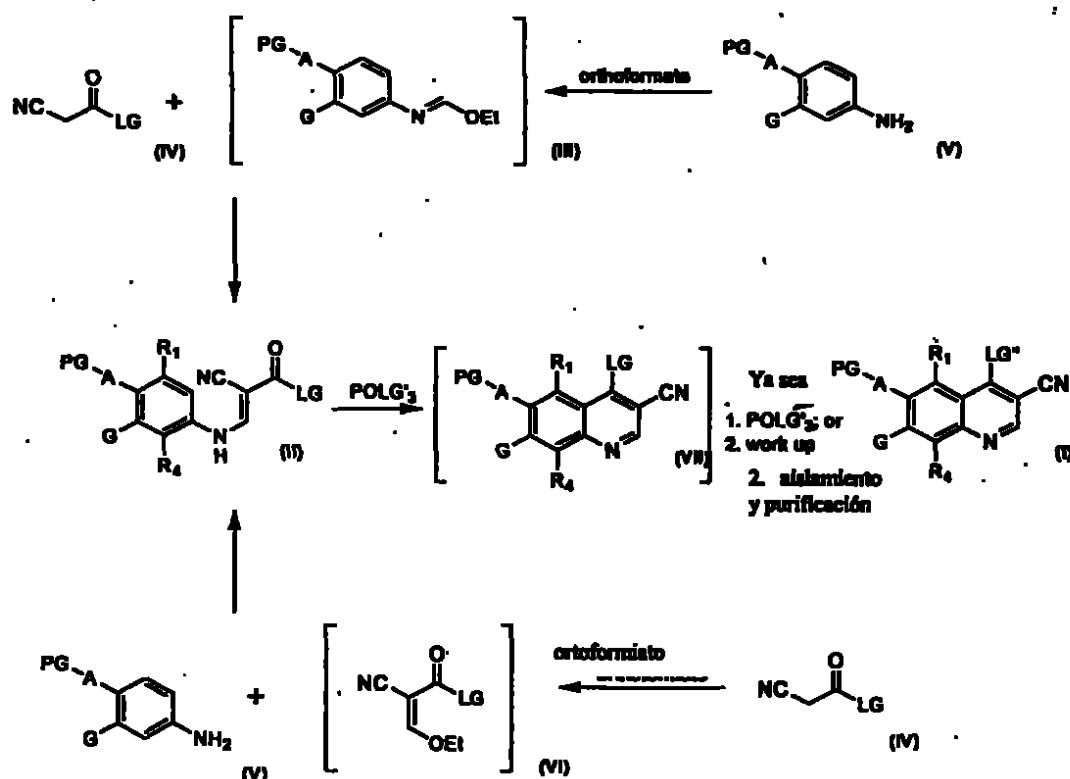
[0054] Los compuestos de esta invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto pueden originar estereoisómeros, tal como

enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros de la presente invención reciben sus nombres de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. Aunque se muestran sin tener en cuenta la estereoquímica en las fórmulas (I), (II) y (VIII), la presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales posibles; así como las mezclas racémicas y otras mezclas de estereoisómeros R y S (mezclas escalémicas que son mezclas de cantidades desiguales de enantiómeros) o sales de los mismos. Se debe tener en cuenta que los estereoisómeros de la invención que presentan la misma configuración relativa en un centro quiral puede no obstante tener diferentes designaciones R y S dependiendo de la sustitución en el centro quiral indicado.

[0055] El método descrito precedentemente también incluye la preparación y formación de sales de los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (VIII). Como una base que es, la quinolina puede formar diversas sales ácidas. Las sales de los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (VIII) se pueden obtener fácilmente mediante métodos conocidos por los especialistas en el arte. A los efectos de esta invención, las sales son aquellas que derivan de ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichos ácidos orgánicos e inorgánicos pueden ser cualquiera de los ácidos acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, malónico, glucónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico y ácidos aceptables similares conocidos. Los ácidos minerales comunes son HCl, HSO y HNO₃. Estas listas solamente se ofrecen para proveer ejemplos y no pretenden ser exhaustivos. Por lo tanto, no se debe considerar que la presente invención se limita a estos ejemplos.

Síntesis general

Esquema 1



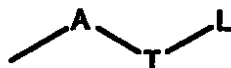
El esquema 1 ilustra, en parte, la síntesis de un compuesto quinolina 4-sustituida de fórmula (I) a partir del compuesto aril-2-propenamida protegido inicial de fórmula (II).

[0056] Tal como se muestra en el Esquema 1, se trata el compuesto aril-2-propenamida de fórmula (II) con un haluro de fosforilo mediante una reacción de Bischler-Napieralski, que da como resultado un compuesto de fórmula (I) que es halogenado en la posición 4. Véase Bischler, A., Napieralski, B, Ber., 26, 1903 (1893), incorporada en la presente a modo de referencia, por una descripción general de la reacción de Bischler-Napieralski. Sin embargo, también se puede aislar el compuesto intermediario de fórmula (VII), con lo cual se obtiene la síntesis de la quinolina con, ya sea, un grupo morfolino, mesilato, tosilato o triflato en la posición 4.

[0057] Esta anilinquinolina protegida se puede hacer reaccionar además para formar una quinolina 4-sustituida en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido metilsulfónico, clorhidrato de piridinio,

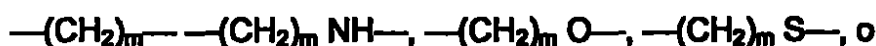
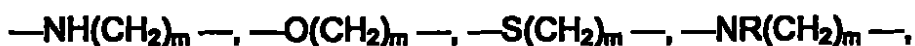
ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético, y un reactivo nucleofílico de fórmula $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n\text{X}$, donde Z puede ser NR' , O o S, n es 0 ó 1, y X puede ser un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o es un anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo, donde dicho anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanolloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxil, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzollo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenollamino de 3-8 átomos de carbono, alquinollamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzollamino, o X puede ser un sistema de anillos arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico de 8 a 12 átomos, donde el anillo heteroarilo bicíclico contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, con la condición que el anillo heteroarilo bicíclico no contenga enlaces $\text{O}-\text{O}$, $\text{S}-\text{S}$ o $\text{S}-\text{O}$ y

donde el anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico puede estar opcionalmente mono- di-, tri o tetrasustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanolloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, clano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzollo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenollamino de 3-8 átomos de carbono, alquinollamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzollamino, o X puede ser un radical de la siguiente fórmula:



donde A es un anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo; donde dicho anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanolloximetilo de 2-7 átomos de

carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzollo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, y benzollamino, T está unido a un carbono de A y es:



mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanolloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzollo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de

carbono, alquinoxilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, y benzilamino, o L puede ser un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros donde el anillo heteroarilo contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, con la condición que el anillo heteroarilo no contenga enlaces O—O, S—S o S—O, y donde el anillo heteroarilo está opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxil, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzilo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanilamino de 1-6 átomos de carbono, alquinoxilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoxilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, y benzilamino.

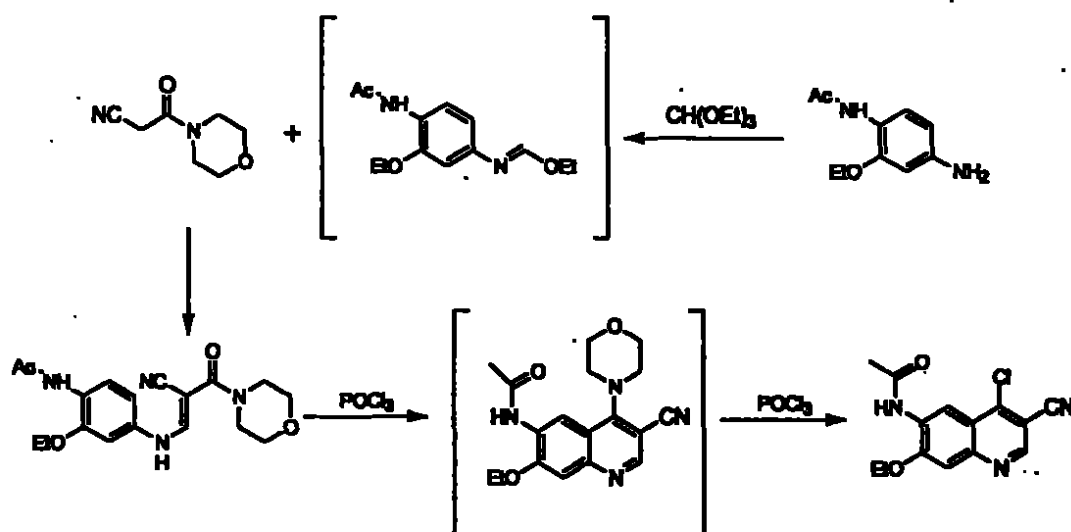
[0058] En otra realización preferida, el haluro de fosforilo usado en la reacción de Bischler-Napieralski anterior es cloruro de fosforilo.

[0059] A los efectos de esta invención, un grupo saliente es un átomo lábil o un grupo de átomos lábiles que pueden tener carga, o no, que se separan durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Para el método anterior, los grupos salientes adecuados pueden ser halo, morfolino, o-mesilo, o-tosilo o triflato.

[0060] En una realización preferida, el grupo saliente es morfolino.

[0061] Tal como se muestra en el Esquema 1, el compuesto aril-2-propenamida de la fórmula (II) se puede preparar por diversas vías de reacción, como se describe en los siguientes esquemas 2 y 3.

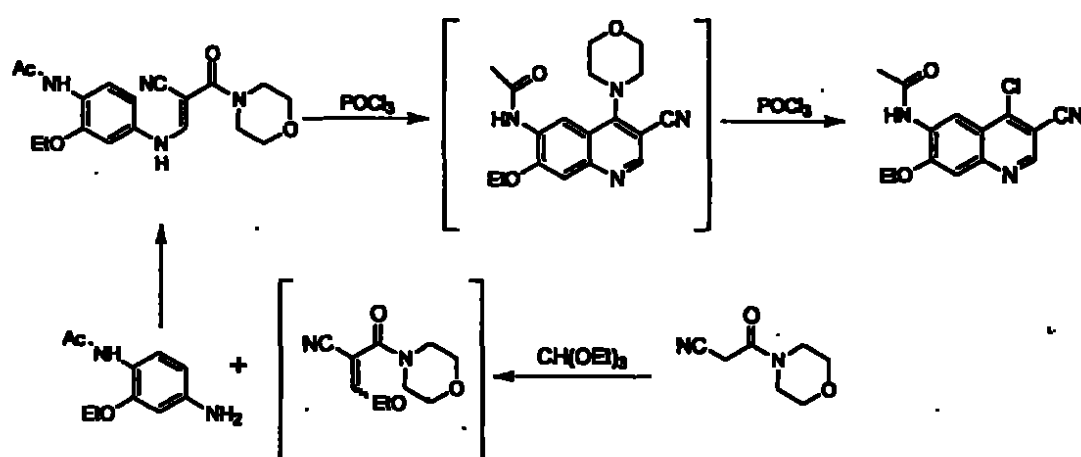
Esquema 2



[0062] El esquema 2 ilustra una vía para formar un compuesto aril-2-propenamida de fórmula (II) seguido de la síntesis de un compuesto 4-quinolina halogenado de fórmula (I).

[0063] Tal como se muestra en el Esquema 2, las arilaminas se hacen reaccionar con ortoformiato para preparar arilformimidatos. Los arilformimidatos se condensan luego con compuestos metileno activos (por ejemplo, cianoacetilmorfolino para proveer las aril-2-propenamidas de fórmula (II). La reacción de Bischler-Napieralski, junto con el tratamiento de las aril-2-propenamidas con un haluro de fosforilo (por ejemplo, cloruro de fosforilo) da como resultado quinolinas 4-halogenadas (por ejemplo, 4-cloroquinolinas).

Esquema 3



[0064] El esquema 3 ilustra una segunda vía para formar un compuesto aril-2-propenamida de fórmula (II) seguido de la síntesis de un compuesto quinolina 4-halogenado de fórmula (I).

[0065] Tal como se muestra en el Esquema 3, los compuestos metileno activos (por ejemplo, cianoacetilmorfolino) se condensan con ortoformiato para producir compuestos derivados de alcoximetileno. Estos compuestos derivados de alcoximetileno se hacen reaccionar luego con arilaminas para obtener las aril-2-propenamidas de fórmula (II). La reacción de Bischler-Napieralski, junto

con el tratamiento de las aril-2-propenamidas con un haluro de fosforilo (por ejemplo, cloruro de fosforilo) da como resultado quinolinas 4-halogenadas (por ejemplo, 4-cloroquinolinas).

[0066] Los siguientes ejemplos se ofrecen a fin de ayudar a lograr una mayor comprensión de la invención y no pretenden, ni deben, considerarse como limitaciones en modo alguno de la invención definida en las reivindicaciones que se definen a continuación de los mismos.

EJEMPLO 1

Síntesis de 6-acetamida-4-cloro-3-ciano-7-etoxiquinolina.

Preparación de 4-cianoacetilmorfolino.

Se cargó un balón de 4 bocas de 500 ml con morfolino (77 g, 0,088 mol). Se agregó cianoacetato de Etilo (100,0 g, 0,088 mol). Después del agregado, se agitó la mezcla de reacción. La mezcla se volvió progresivamente de color amarillo a claro. La mezcla se calentó a 100-110 °C durante 3,0 horas. Se formó un sólido después de enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregaron acetato de etilo (150 ml) y heptanos (300 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido se filtró luego de lo cual se obtuvieron 95,2 g (71% de rendimiento) de 4-cianoacetilmorfolino. ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 4,02 (s, 2H); 3,37 (m, 2H); 3,55 (m, 4H); 3,45 (m, 2H).

Preparación de propenamida.

Se cargó un balón de 4 bocas de 250 ml con 4-clanoacetilmorfolino (7,21 g, 0,047 mol), anilina (10,0 g, 0,051 mol) e IPA (72 ml). El balón se equipó con un agitador, una termocupla y protección con N₂. La mezcla se calentó a 50-60°C. Se agregó la primera de tres porciones de ortoformiato de trietilo (7,8 ml). Después de una hora, se agregó la segunda porción de ortoformiato de trietilo (7,8 ml). Finalmente, después de otra hora, se agregó la tercera porción de ortoformiato de trietilo (7,8 ml). La solución resultante se mantuvo a 80 °C durante 21 horas. Se formaron sólidos de color marrón después de enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, se lavó con IPA (2 x 15 ml) y se seco obteniendo 8,43 g (51% de rendimiento) del compuesto deseado. ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) 10,69 (d, 1H); 8,93 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,82 (d, 1H); 6,86 (dd, 1H); 4,13 (q, 2H); 3,61 (m, 8H); 2,07 (s, 3H); 1,37 (t, 3H).

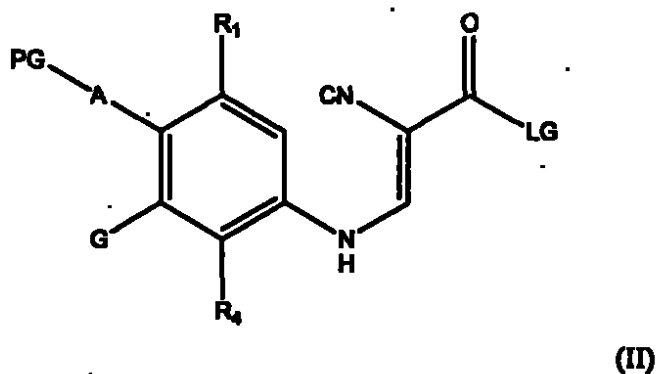
Preparación de 6-acetamida-4-cloro-3-clano-7-etoxiquinolina.

[0067] En un balón de 3 bocas de 50 ml equipado con un agitador, una sonda para medir la temperatura, un condensador y protección con nitrógeno se cargó propenamida (2,0 g, 5,58 mmol) y se suspendió en acetonitrilo (16 ml). La mezcla se calentó a 60-65 °C y se agregó por gotas oxcloruro de fósforo (2,57 g, 1,56 ml, 3,0 eq, d = 1,645 g/ml) durante 2 min. La mezcla se volvió clara y rojo profundo dentro de los 30 min. La mezcla se mantuvo durante 14 horas y luego se enfrió a 0-15 °C. Se agregó agua (5 ml) para mantener la temperatura del contenido < 20 °C. El pH se ajustó en 8-10 usando ya sea carbonato de potasio acuoso 8% o hidróxido de sodio acuoso 50%. La mezcla puede ser tratada bajo las distintas condiciones de aislamiento y purificación que se enumeran a continuación:

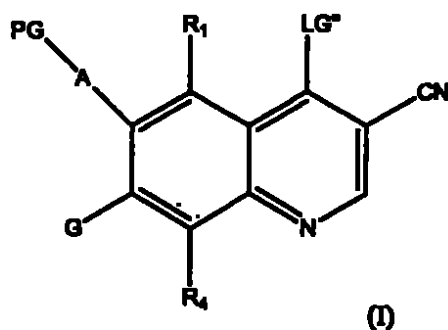
1. El solvente orgánico se elimina con un evaporador rotatorio. Se agrega tolueno (20 ml) a la mezcla que se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se filtra y lava con agua (25 ml) y heptano (2 x 25 ml). Los sólidos se secan durante la noche a 55-60 °C bajo vacío completo para obtener el producto crudo.
2. Como alternativa, se agrega acetato de Isopropilo (30 ml) y se agita la mezcla por un mínimo de 30 min. Se volvió a comprobar el pH para asegurar que se mantenía en un valor de 8-10. Se puede agregar carbonato de potasio acuoso si fuera necesario. Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y salina (30 ml). A la fase orgánica se agregó gel de sílice 60 (30 g) y la mezcla se agitó por un mínimo de 30 min. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de Isopropilo (30 ml). La fase orgánica se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto crudo. Este trabajo de aislamiento y purificación aún deja pequeñas cantidades de impurezas polares en el producto.

REVINDICACIONES:

1. Un método de preparación de un compuesto quinolina 4-sustituida **CARACTERIZADO PORQUE** comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula (II):



con un reactivo de fórmula $POLG'_3$, donde LG' es halo, para proveer un compuesto de la siguiente fórmula (I):



donde;

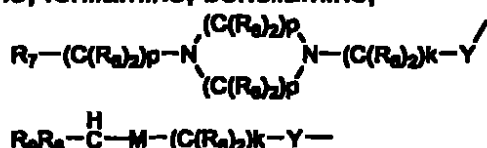
LG es un grupo saliente seleccionado del grupo formado por morfolino, o-mesilo, o-tosilo, triflato;

LG'' es un grupo saliente seleccionado del grupo formado por morfolino, o-mesilo, o-tosilo, triflato y halógeno;

PG es un grupo protector seleccionado del grupo formado por acilo, $CH_3OC(O)-$, $EtOC(O)-$, Fmoc, trifluoroacetamida, Troc, Fenoc, benzamida,

R es H, alquilo, alquenilo o alquinilo; y

G, R₁ y R₄ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoxio de 2-6 átomos de carbono, alquinoxio de 2-6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanofloxi de 1-6 átomos de carbono, alquinoxio de 3-8 átomos de carbono, alquinoxio de 3-8 átomos de carbono, alcanofloxi de 2-7 átomos de carbono, alquinoxio de 4-9 átomos de carbono, alquinoxio de 4-9 átomos de carbono, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxio de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamida de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamida de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamida de 2-6 átomos de carbono, hidroxio, trifluorometilo, trifluorometoxio, ciano, nitro, carboxio, carboxio de 2-7 átomos de carbono, carboxio de 2-7 átomos de carbono, fenoxio, italmida, fenilo, tiofenoxio, bencilo, amino, hidroxiamino, alcoxiamino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamilo, N,N-dialquilcarbamilo, N-alquil-N-alquencilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquencilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino.



$R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$ o $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_z-Y-$;

o R_1 y R_4 son como se definieron precedentemente y G es R_2-NH- ;

o si cualquiera de los sustituyentes R_1 , R_4 o G están ubicados sobre átomos de carbono contiguos entonces se pueden tomar juntos como el radical divalente $-O-C(R_6)_2-O-$;

Y es un radical divalente seleccionado del grupo formado por

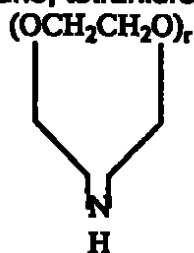
$-(CH_2)_8-$, $-O-$, and $-\overset{R_6}{N}-$;

R_7 es $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, o $-NR_6(OR_6)$;

M es $>NR_6$, $-O-$, $>N-(C(R_6)_2)_p-NR_6R_6$, o $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$;

W es $>NR_6$, $-O-$ o es un enlace;

Het se selecciona del grupo formado por morfolino, tiomorfolino, S-óxido de tiomorfolino, S,S-dióxido de tiomorfolino, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahydrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano, y



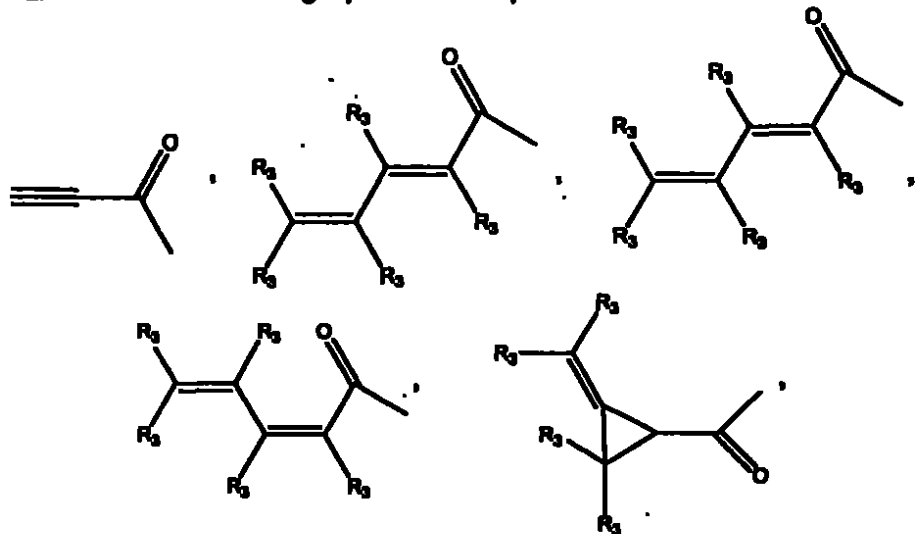
donde Het está opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono o nitrógeno con R_6 , opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono con hidroxil, $-N(R_6)_2$, o $-OR_6$, opcionalmente mono o di-sustituido en el carbono con los radicales monovalentes

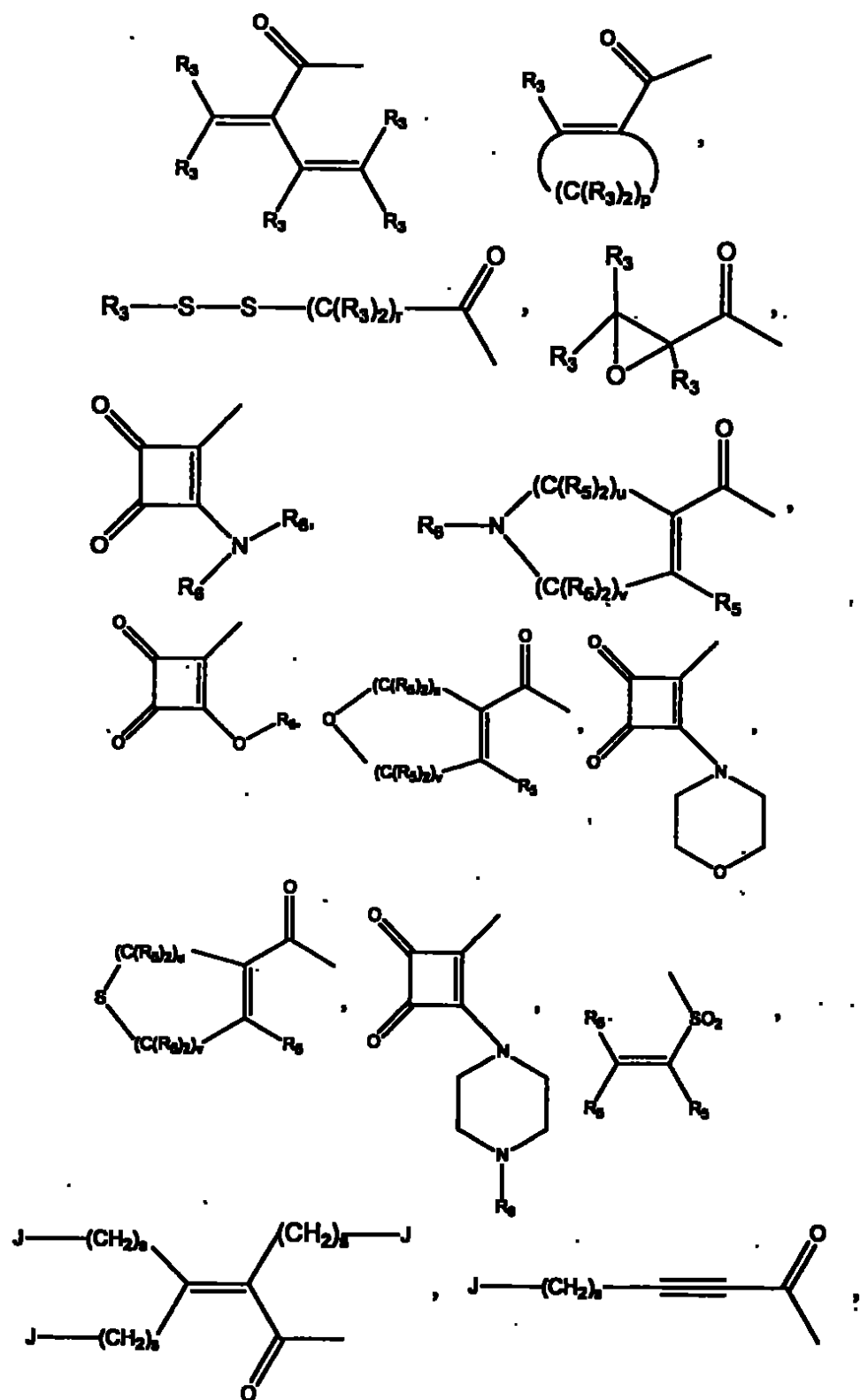
$-(C(R_6)_2)_n-OR_6$ o $-(C(R_6)_2)_n-N(R_6)_2$, y opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono saturado con los radicales divalentes $-O-$ o $-$

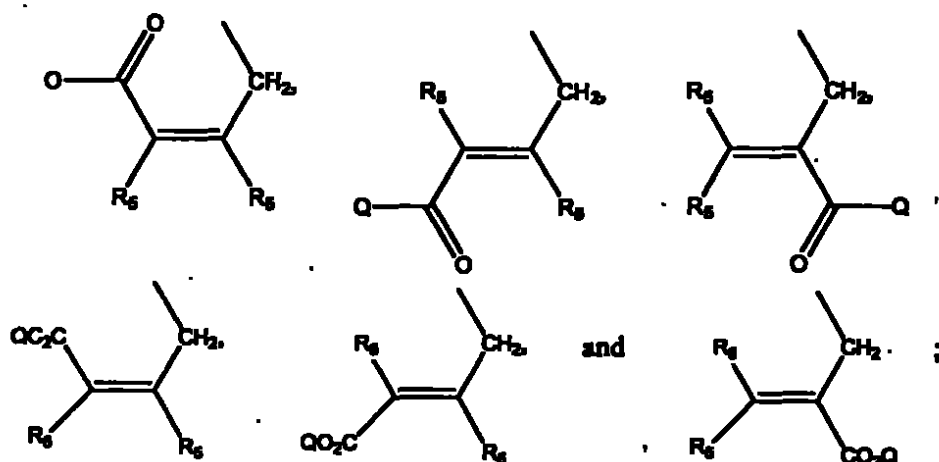
$O(C(R_6)_2)_n O-$;

R_6 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1-6 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, carboxialquilo (2-7 átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitró, ciano, azida, halometilo, alcoxi metilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono o alquilo de 1-6 átomos de carbono; con la condición que el grupo alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno u oxígeno a través de un átomo de carbono saturado;

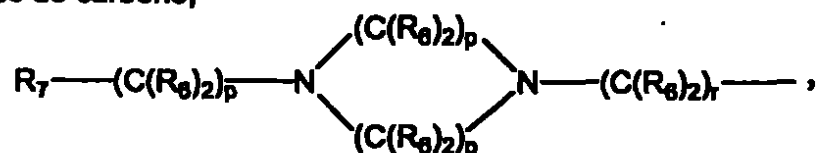
R_2 , se selecciona del grupo formado por



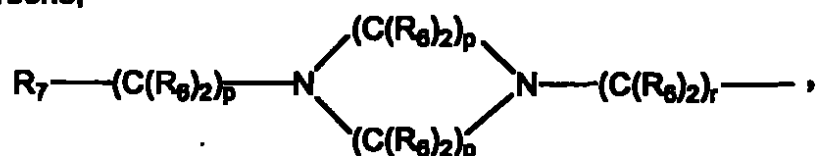




R_3 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1-6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono,



R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1-6 átomos de carbono, fenilcarboalquilo de 2-7 átomos de carbono,





R_6 , y R_6 son cada uno, independientemente $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{NR}_6\text{R}_6$, o $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{OR}_6$;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

Q es un alquilo de 1-6 átomos de carbono o hidrógeno;

a = 0 ó 1;

g = 1-6;

k = 0-4;

n es 0-1;

m es 0-3;

p = 2-4;

q = 0-4;

r = 1-4;

s = 1-6;

u = 0-4 y v = 0-4, donde la suma de u+v es 2-4;

x = 0-3;

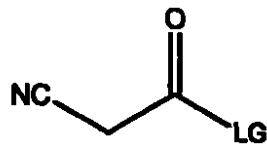
y = 0-1;

z = 0-3;

o una sal del mismo.

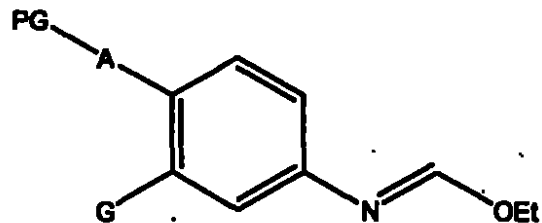
2. El método de la cláusula 1, CARACTERIZADO PORQUE LG' es cloro.
3. El método de la cláusula 1, CARACTERIZADO PORQUE además comprende el paso de sustituir el grupo LG" en un compuesto de fórmula (I) con un nucleófilo.
4. El método de la cláusula 1, CARACTERIZADO PORQUE además comprende el paso de formar el compuesto de fórmula (II) por condensación

de un compuesto metileno activo de fórmula (IV):



(IV)

con un compuesto arilformimidato de fórmula (III):

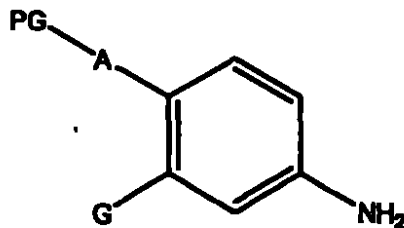


(III)

, donde LG, PG, A y G son como se definieron previamente.

5. El método de la cláusula 4, CARACTERIZADO PORQUE LG es morfolino, PG es acilo, A es amino y G es etoxi.

6. El método de la cláusula 4, CARACTERIZADO PORQUE además comprende el paso de formar el arilformimidato por reacción de una arilamina de fórmula (V):



(V)

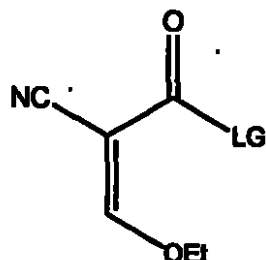
con ortoformiato, donde PG, A y G son como se definieron previamente.

7. El método de la cláusula 6, donde el compuesto arilamina es N-(4-

amino-2-etoxifenil)acetamida.

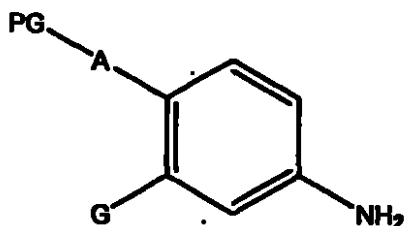
8. El método de la cláusula 6, CARACTERIZADO PORQUE el ortoformiato es ortoformiato de trietilo.

9. El método de la cláusula 1, CARACTERIZADO PORQUE además comprende el paso de formar el compuesto de fórmula (II) por reacción de un compuesto alcoximetileno de fórmula (VI):



(VI)

con una arilamina de fórmula (V):

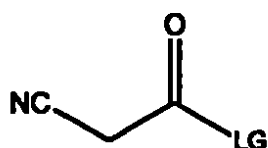


(V)

, donde LG, PG, A y G son como se definieron previamente.

10. El método de la cláusula 9, CARACTERIZADO PORQUE LG es morfolino, PG es acilo, A es amino y G es etoxi.

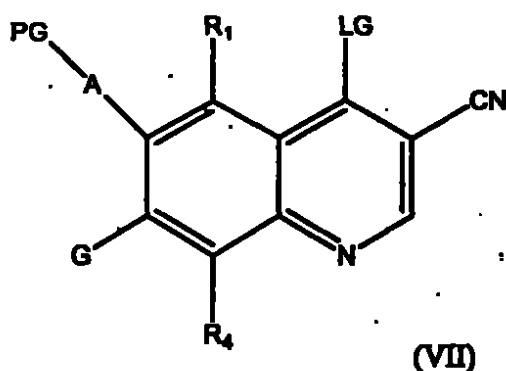
11. El método de la cláusula 9, CARACTERIZADO PORQUE además comprende el paso de formar el compuesto alcoximetileno por condensación de un compuesto metileno activo de fórmula (IV):



(IV)

con ortoformiato, donde LG es como se definió previamente.

12. El método de la cláusula 11, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto metileno activo es morfollncianoacetato.
13. El método de la cláusula 11, CARACTERIZADO PORQUE el ortoformiato es ortoformiato de trietilo.
14. El método de la cláusula 1, CARACTERIZADO PORQUE el tratamiento del compuesto de fórmula (II) con cloruro de fosforilo tiene lugar a una temperatura en el rango de 60 a 100 °C.
15. El método de la cláusula 1, CARACTERIZADO PORQUE un compuesto de la siguiente fórmula (VII):



(VII)

es un intermediario que se formó luego de la reacción de un compuesto de fórmula (II) con POLG'_3 , pero antes de la formación de un compuesto de fórmula (I), donde LG, LG', PG, A, G, R₁ y R₄ son como se definieron previamente.

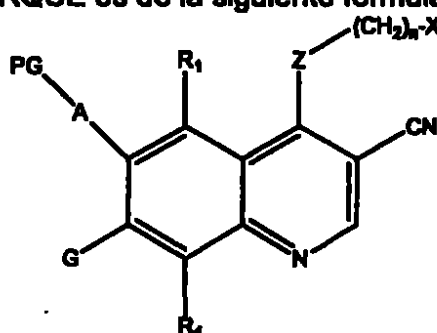
16. El método de la cláusula 15, CARACTERIZADO PORQUE LG es morfolino.

17. El método de la cláusula 16, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula (VII) es N-[3-ciano-7-etoxi-4-(4-morfolinil)-6-quinolinil]acetamida.

18. El método de la cláusula 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula (I) es N-[4-cloro-3-ciano-7-hidroxi-8-quinolinil]acetamida.

19. El método de la cláusula 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula (II) es morfolincianoenamina.

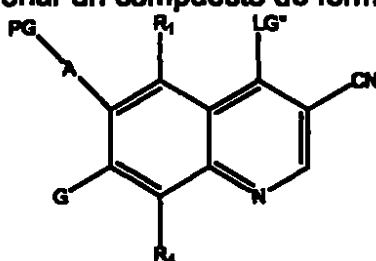
20. Un método de preparación de un compuesto quinolina 4-sustituida CARACTERIZADO PORQUE es de la siguiente fórmula (VIII):



(VIII),

donde dicho método comprende los pasos de:

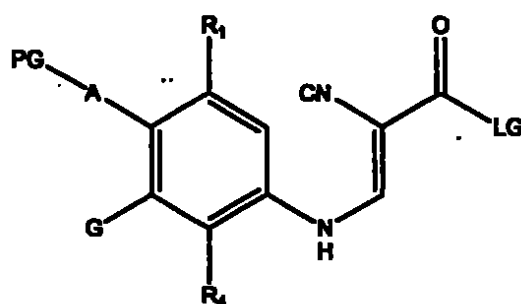
a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I):



(I)

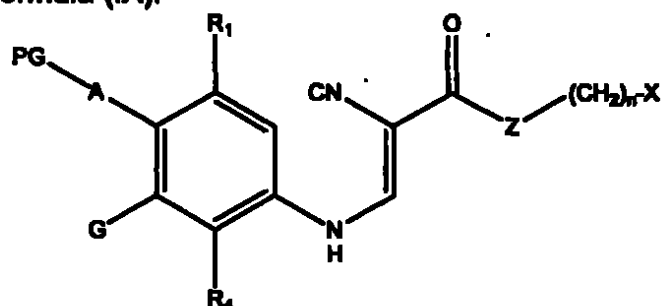
con un reactivo nucleofílico de fórmula HZ-(CH₂)_n-X; o

b(i). hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II),

con un reactivo nucleofílico de fórmula $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_m\text{X}$ para formar un compuesto de fórmula (IX):



(IX); y

b(ii). ciclar el compuesto de fórmula (IX) con un reactivo de fórmula POLG' para producir el compuesto de fórmula (VIII).

donde :

LG es un grupo saliente seleccionado del grupo formado por morfolino, o-mesilo, o-tosilo, triflato;

LG' es halo;

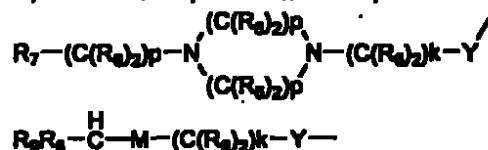
LG'' es un grupo saliente seleccionado del grupo formado por morfolino, o-mesilo, o-tosilo, triflato y halógeno;

PG es un grupo protector seleccionado del grupo formado por acilo, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-$, $\text{EtOC}(\text{O})-$, Fmoc, trifluoroacetamida, Troc, Fenoc, benzamida, Teoc e imidas cíclicas tal como ftalimida, maleimida y 2,5-dimetilpirrol;

A es O, NR o S;

R es H, alquilo, alquenilo o alquínilo; y

G, R₁ y R₄ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquínilo de 2-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquínilo de 2-6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanolilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 3-8 átomos de carbono, alquínilo de 3-8 átomos de carbono, alcanolilometilo de 2-7 átomos de carbono, alquenilometilo de 4-9 átomos de carbono, alquínilometilo de 4-9 átomos de carbono, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxí de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamida de 1-6 átomos de carbono, alquénilsulfonamida de 2-6 átomos de carbono, alquínilsulfonamida de 2-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, clano, nitro, carboxi, carboalcoxí de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, ftalimida, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxilamino, alcoxilamino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamilo, N,N-dialquilcarbamilo, N-alquil-N-alquénilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquénilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,



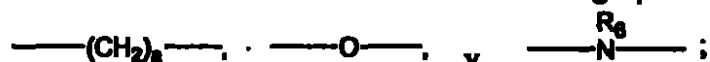
R₇-(C(R₈)₂)_p-Y-, R₇-(C(R₈)₂)_p-M-(C(R₈)₂)_k-Y- o Het-(C(R₈)₂)_k-W-(C(R₈)₂)_z-Y-;

o R₁ y R₄ son como se definieron precedentemente y G es R₂-NH-;

o si cualquiera de los sustituyentes R₁, R₄ o G están ubicados sobre

átomos de carbono contiguos entonces se pueden tomar juntos como un radical divalente $-\dot{O}-C(R_6)_2-\dot{O}$;

Y es un radical divalente seleccionado del grupo formado por

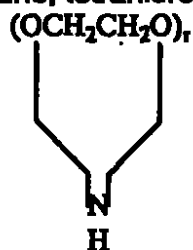


R_7 es $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_3^+$, o $-NR_6(OR_6)$;

M es $>NR_6$, $-O-$, $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$, o $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$;

W es $>NR_6$, $-O-$ o es un enlace;

Het se selecciona del grupo formado por morfolino, tiomorfolino, S-óxido de tiomorfolino, S,S-dióxido de tiomorfolino, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano y

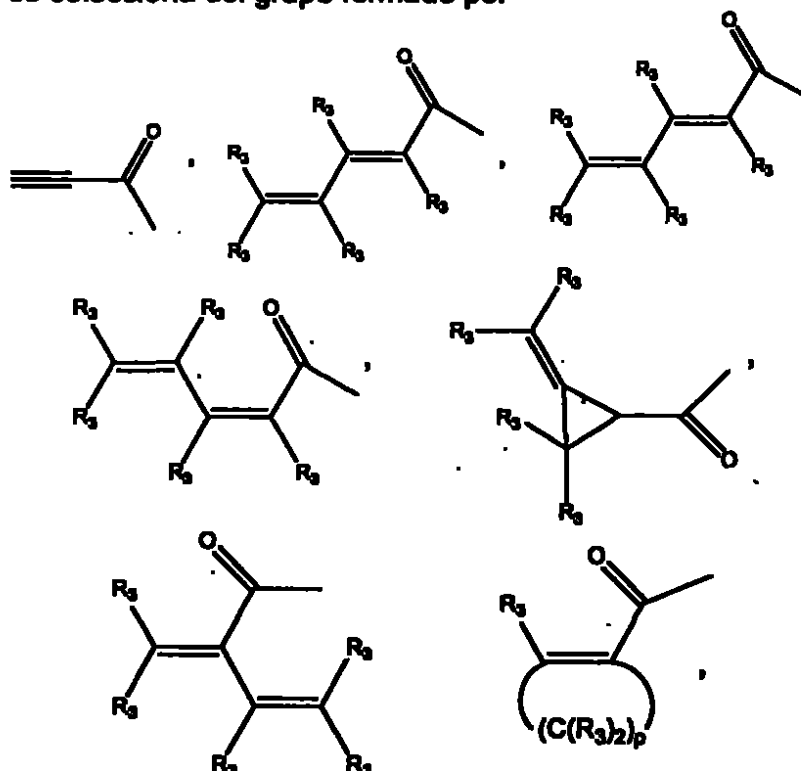


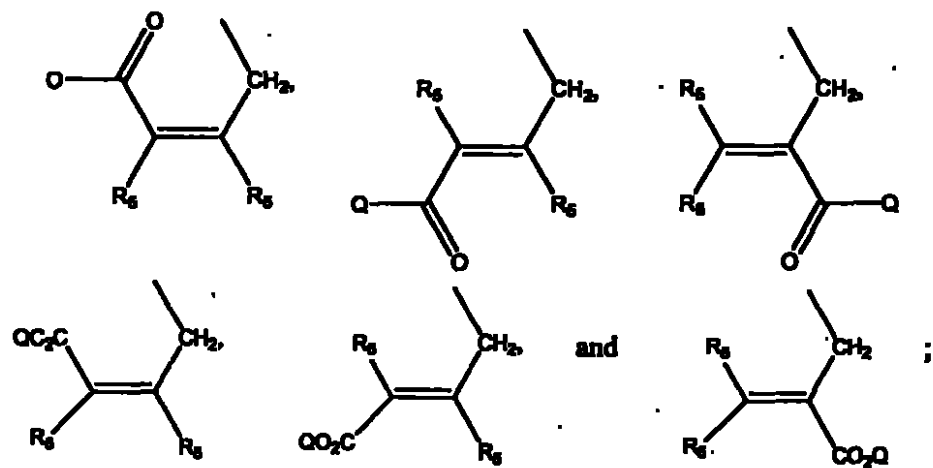
donde Het está opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono o nitrógeno con R_6 , opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono con hidroxil, $-N(R_6)_2$ o $-OR_6$, opcionalmente mono o di-sustituido en el carbono con los radicales monovalentes $-(C(R_6)_2)_s$, OR_6 o $-(C(R_6)_2)_s$, $N(R_6)_2$, y opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono saturado con radicales divalentes $-O-$ o $-O(C(R_6)_2)_s$, $O-$;

R_6 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1-6 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, carboxialquilo (2-7

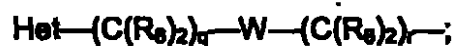
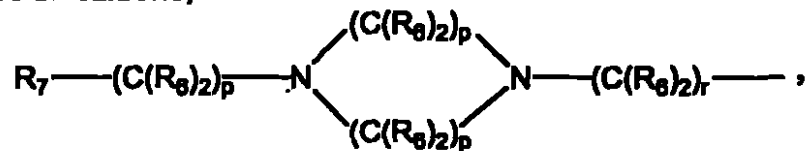
átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más entre halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azida, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, carboxilo, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzolilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono o alquilo de 1-6 átomos de carbono; con la condición que el grupo alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno u oxígeno a través de un átomo de carbono saturado;

R₂, se selecciona del grupo formado por

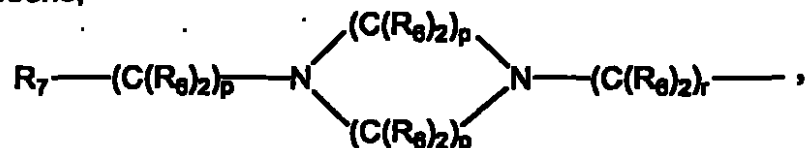




R_3 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1-6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono,



R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1-6 átomos de carbono, fenilcarboalquilo de 2-7 átomos de carbono,





R_8 y R_9 son cada uno, independientemente $-(\text{C}(\text{R}_8)_2)_r\text{NR}_8\text{R}_9$ o $-(\text{C}(\text{R}_8)_2)_r\text{OR}_8$;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

Q es un alquilo de 1-6 átomos de carbono o hidrógeno;

a = 0 ó 1;

g = 1-6;

k = 0-4;

n es 0-1;

m es 0-3;

p = 2-4;

q = 0-4;

r = 1-4;

s = 1-6;

u = 0-4 y v = 0-4, donde la suma de u+v es 2-4;

x = 0-3;

y = 0-1;

z = 0-3;

Z puede ser NR' , O o S;

n es 0 ó 1; y

X puede ser cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o es un anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo, donde dicho anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno,

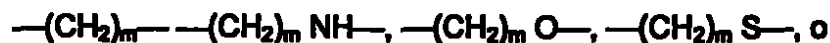
alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanolloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxí, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxí, benzolilo, bencilo, amino, alquillamino de 1-6 átomos de carbono, dialquillamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenollamino de 3-8 átomos de carbono, alquinollamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquillaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzollamino, o X puede ser un sistema de anillos arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico de 8 a 12 átomos, donde el anillo heteroarilo bicíclico contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, con la condición que el anillo heteroarilo bicíclico no contenga enlaces O—O, S—S, o S—O y donde el anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico puede estar opcionalmente mono-, di-, tri- o tetrasustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanolloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo,

ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzolio, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanolamino de 1-6 átomos de carbono, alquenolamino de 3-8 átomos de carbono, alquinolamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto, y benzolamino, o X puede ser un radical de la siguiente fórmula:



donde A es un anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo; donde dicho anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquiló de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxil, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzolio, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanolamino de 1-6 átomos de carbono, alquenolamino de 3-8 átomos de carbono, alquinolamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono,

carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxí de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxí de 3-10 átomos de carbono, mercapto, y benzollamino, T está unido a un carbono de A y es:

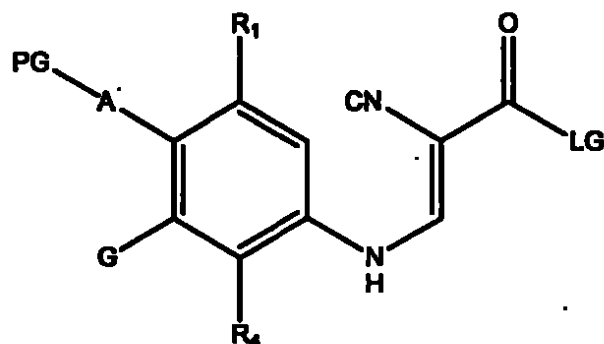


mono-, di-, o trisustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxí de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxí, carboalcoxí de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxí, fenilo, tiofenoxí, benzollo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenollamino de 3-8 átomos de carbono, alquinollamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxí de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxí de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzollamino, o L puede ser un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros donde el anillo heteroarilo contiene 1 a 3 heteroátomos

seleccionados entre N, O, y S, con la condición que el anillo heteroarilo no contenga enlaces O—O, S—S, o S—O, y donde el anillo heteroarilo está opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo formado por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azida, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanolloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxil, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzofilo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono, alquenollamino de 3-8 átomos de carbono, alquinollamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzollamino;

o una sal del mismo.

21. El método de la cláusula 20, CARACTERIZADO PORQUE LG' es cloro.
22. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de la siguiente fórmula (II):



(II)

donde;

LG es un grupo saliente seleccionado del grupo formado por morfolino, o-mesilo, o-tosilo o triflato; o

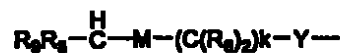
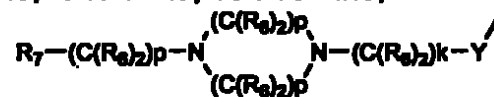
PG es un grupo protector seleccionado del grupo formado por acilo, $CH_3OC(O)-$, $EtOC(O)-$, Fmoc, trifluoroacetamida, Troc, Fenoc, benzamida, Teoc e imidas cíclicas tal como ftalimida, maleimida y 2,5-dimetilpirrol;

A es O , NR o S ;

R es H , alquilo, alquenilo o alquinilo; y

G , R_1 y R_4 son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanolilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 3-8 átomos de carbono, alquinilo de 3-8 átomos de carbono, alcanolilometilo de 2-7 átomos de carbono, alquenilometilo de 4-9 átomos de carbono, alquinilometilo de 4-9 átomos de carbono, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxilo de 1-6 átomos de carbono, alquililo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamida de 1-6

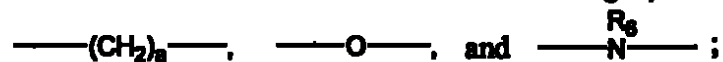
átomos de carbono, alquénilsulfonamida de 2-6 átomos de carbono, alquínilsulfonamida de 2-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, ftalimida, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcoxi-amino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamofilo, N,N-dialquilcarbamofilo, N-alquil-N-alquénilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquénilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,



$R_7-(C(R_8)_2)_p-Y-$, $R_7-(C(R_8)_2)_p-M-(C(R_8)_2)_k-Y-$ o $Het-(C(R_8)_2)_q-W-(C(R_8)_2)_z-Y-$; o R_1 y R_4 son como se definieron precedentemente y G es R_2-NH- ;

o si cualquiera de los sustituyentes R_1 , R_4 o G están ubicados sobre átomos de carbono contiguos entonces se pueden tomar juntos como el radical divalente $-O-C(R_8)_2-O-$;

Y es un radical divalente seleccionado del grupo formado por



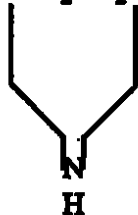
R_7 es $-NR_8R_8$, $-OR_8$, $-J$, $-N(R_8)_3^+$ o $-NR_8(OR_8)$;

M es $>NR_8$, $-O-$, $>N-(C(R_8)_2)_pNR_8R_8$, o $>N-(C(R_8)_2)_p-OR_8$;

W es $>NR_8$, $-O-$ o es un enlace;

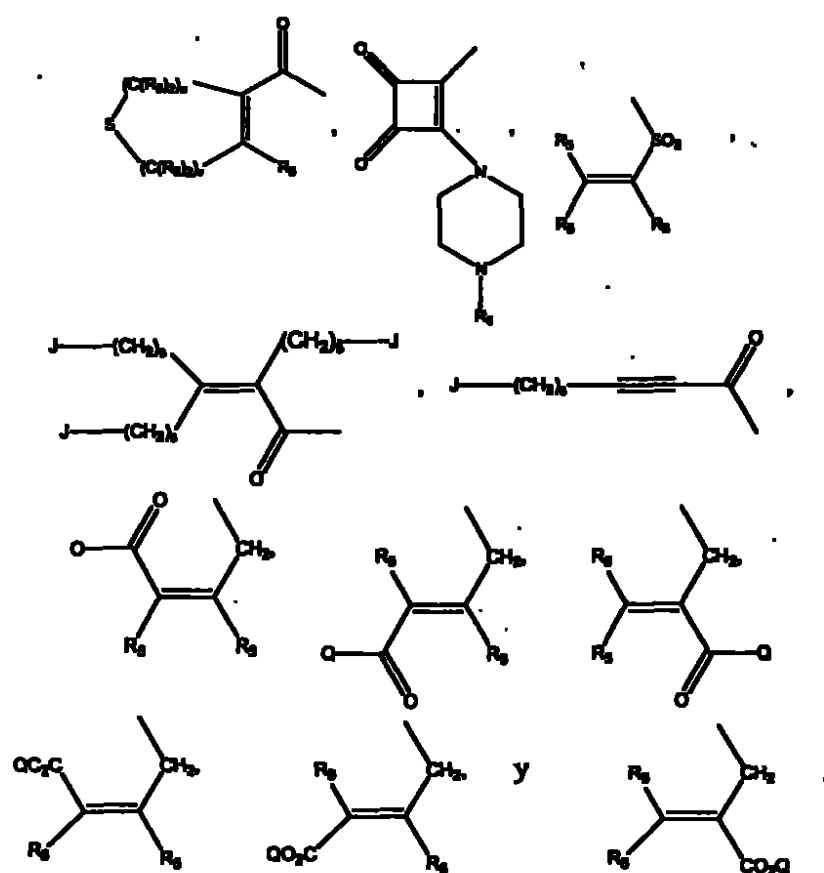
Het se selecciona del grupo formado por morfolino, tiomorfolino, S-óxido de tiomorfolino, S,S-dióxido de tiomorfolino, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol,

piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano y

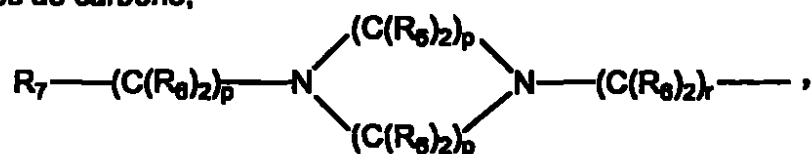


donde Het está opcionalmente mono- o di-sustituido en un carbono o nitrógeno con R_6 , opcionalmente mono- o di-sustituido en un carbono con hidroxil, $-N(R_6)_2$, o $-OR_6$, opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono con los radicales monovalentes $-(C(R_6)_2)_n$, OR_6 o $-(C(R_6)_2)_n$, $N(R_6)_2$, y opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono saturado con radicales divalentes $-O-$ o $-O(C(R_6)_2)_n$, $O-$;

R_6 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1-6 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, carboxialquilo (2-7 átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más entre halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, clano, azida, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanofloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxil, carboxilo, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, fenoxil, fenilo, tiofenoxil, benzilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanoflamino de 1-6 átomos de carbono o alquilo de 1-6 átomos de carbono; con la condición que el grupo alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno u oxígeno a través de un átomo de carbono saturado;

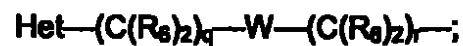
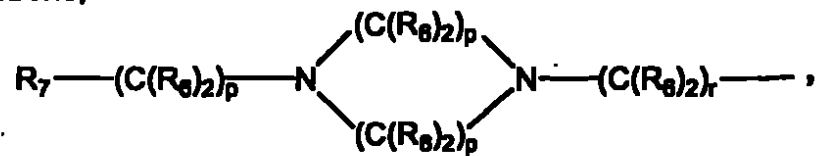


R_3 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1-6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono,



R_8 es Independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1-6 átomos de carbono, fenilcarboalquilo de 2-7 átomos

de carbono,



R_8 y R_9 son cada uno, independientemente $-(C(R_8)_2)_tNR_8R_9$ o $-(C(R_8)_2)_rOR_8$;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

Q es un alquilo de 1-6 átomos de carbono o hidrógeno;

$a = 0$ ó 1 ;

$g = 1-6$;

$k = 0-4$;

n es $0-1$;

m es $0-3$;

$p = 2-4$;

$q = 0-4$;

$r = 1-4$;

$s = 1-6$;

$u = 0-4$ y $v = 0-4$, donde la suma de $u+v$ es $2-4$;

$x = 0-3$;

$y = 0-1$;

$z = 0-3$;

o una sal del mismo.

23. El compuesto de la cláusula 22, CARACTERIZADO PORQUE además comprende las siguientes condiciones:

cuando R_6 es alquenilo de 2-7 átomos de carbono o alquinilo de 2-7 átomos de carbono, dicho grupo alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno u oxígeno a través de un átomo de carbono saturado;

y además con la condición que

cuando Y es $-\text{N } R_6 -$ y R_7 es $-\text{N } R_6 R_6$, $-\text{N}(R_6)_3^+$ o $-\text{N } R_6 (\text{O } R_6)$, entonces $g = 2-6$;

cuando M es $-\text{O}-$ y R_7 es $-\text{O } R_6$, entonces $p = 1-4$;

cuando Y es $-\text{N } R_6 -$, entonces $k = 2-4$; cuando Y es $-\text{O}-$ y M o W es $-\text{O}-$, entonces $k = 1-4$;

cuando W no es un enlace con Het unido a través de un átomo de nitrógeno, entonces $q = 2-4$; y

cuando W es un enlace con Het unido a través de un átomo de nitrógeno e Y es $-\text{O}-$ o $-\text{N } R_6 -$, entonces $k = 2-4$.

23. El compuesto de la cláusula 22, donde LG es morfolino.

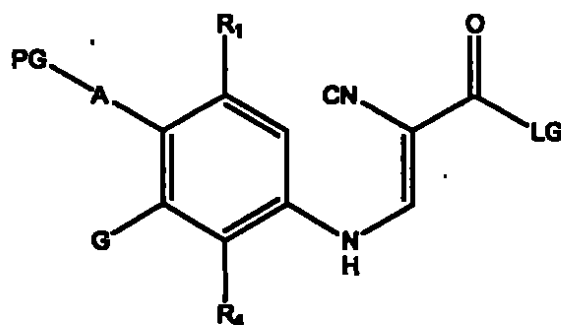
24. El compuesto de la cláusula 24, donde PG es acilo, A es amino, G es etoxi, R_1 es H y R_4 es H.

p.p. Wyeth

Miguel N. Armando (627)

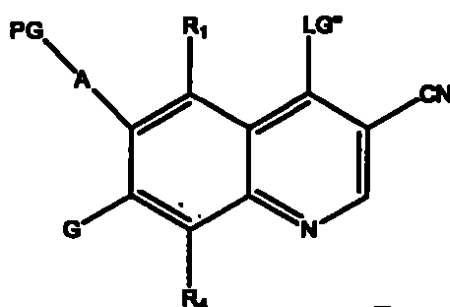
REIVINDICACION COMPLEMENTARIA

Un método de preparación de un compuesto quinolina 4-sustituida
CARACTERIZADO PORQUE comprende el paso de hacer reaccionar un
 compuesto de la siguiente fórmula (II):



(II)

con un reactivo de fórmula POLG'_3 , donde LG' es halo, para proveer un
 compuesto de la siguiente fórmula (I):



(I)

donde;

LG es un grupo saliente seleccionado del grupo formado por morfolino, o-mesilo, o-tosilo, triflato;

LG'' es un grupo saliente seleccionado del grupo formado por morfolino, o-mesilo, o-tosilo, triflato y halógeno;

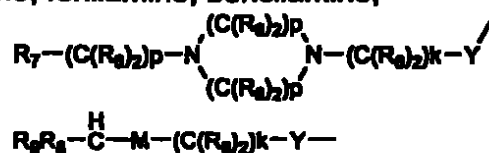
PG es un grupo protector seleccionado del grupo formado por acilo, $\text{CH}_3\text{OC(O)-}$, EtOC(O)- , Fmoc, trifluoroacetamida, Troc, Fenoc, benzamida,

Teoc, ftalimida, maleimida y 2,5-dimetilpirrol;

A es O, NR o S;

R es H, alquilo, alquenilo o alquinilo; y

G, R₁ y R₄ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinoxido de 2-6 átomos de carbono, alquinoxido de 2-6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoloxido de 1-6 átomos de carbono, alquenoloxido de 3-8 átomos de carbono, alquinoxido de 3-8 átomos de carbono, alcanoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquenoloximetilo de 4-9 átomos de carbono, alquinoximetilo de 4-9 átomos de carbono, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxido de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamida de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamida de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamida de 2-6 átomos de carbono; hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitró, carboxi, carboalcoxido de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, ftalimida, fenilo, tiofenoxi; bencilo, amino, hidroxilamino, alcoxilamino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamilo, N,N-dialquilcarbamilo, N-alquil-N-alquilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,



$R_7-(C(R_6)_2)_q-Y-$, $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_n-Y-$ o $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_2-Y-$;

o R_1 y R_4 son como se definieron precedentemente y G es R_2-NH- ;

o si cualquiera de los sustituyentes R_1 , R_4 o G están ubicados sobre átomos de carbono contiguos entonces se pueden tomar juntos como el radical divalente $-O-C(R_6)_2-O-$;

Y es un radical divalente seleccionado del grupo formado por

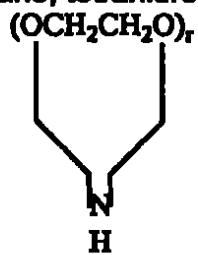
$-(CH_2)_n-$, $-O-$, and $-\overset{R_6}{N}-$;

R_7 es $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-J$, $-N(R_6)_2$, o $-NR_6(OR_6)$;

M es $>NR_6$, $-O-$, $>N-(C(R_6)_2)_p-NR_6R_6$, o $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$;

W es $>NR_6$, $-O-$ o es un enlace;

Het se selecciona del grupo formado por morfolino, tiomorfolino, S-óxido de tiomorfolino, S,S-dióxido de tiomorfolino, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano, y



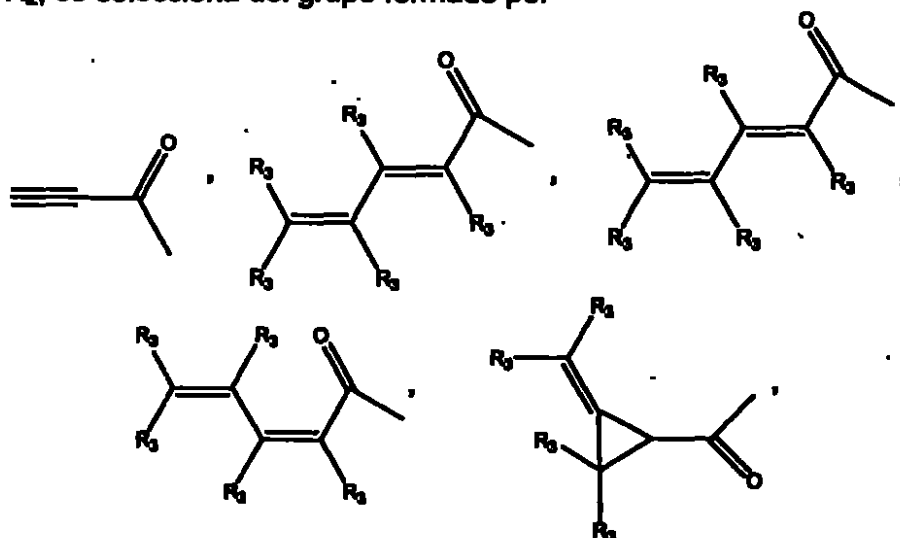
donde Het está opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono o nitrógeno con R_6 , opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono con hidroxilo, $-N(R_6)_2$, o $-OR_6$, opcionalmente mono o di-sustituido en el carbono con los radicales monovalentes

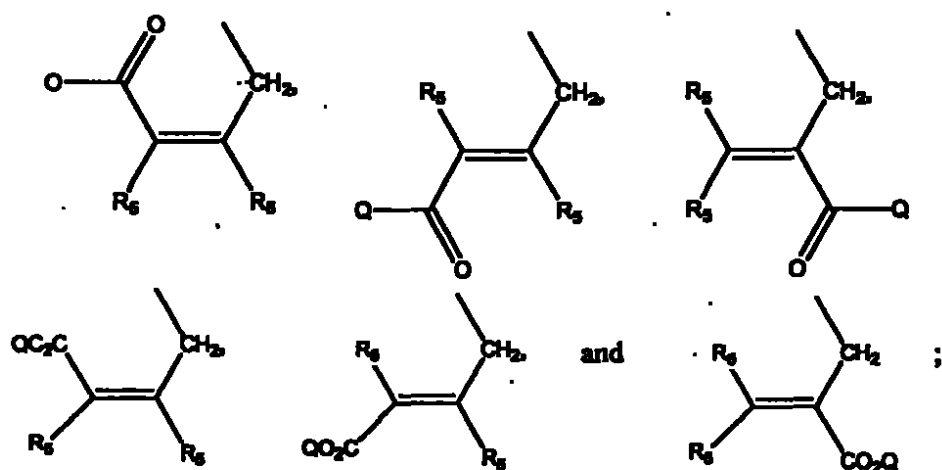
$-(C(R_6)_2)_n-OR_6$ o $-(C(R_6)_2)_n-N(R_6)_2$, y opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono saturado con los radicales divalentes $-O-$ o $-$

$O(C(R_8)_2)_n O-$;

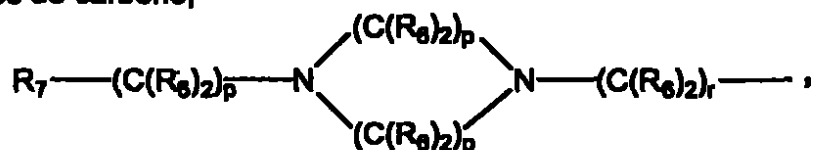
R_8 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1-6 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, carboxialquilo (2-7 átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitró, ciano, azida, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxil, carboxilo, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzolilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanollamino de 1-6 átomos de carbono o alquilo de 1-6 átomos de carbono; con la condición que el grupo alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno u oxígeno a través de un átomo de carbono saturado;

R_2 , se selecciona del grupo formado por

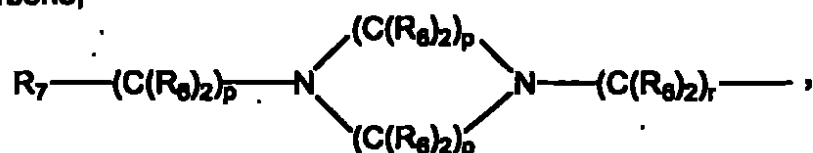




R_3 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1-6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono,



R_8 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1-6 átomos de carbono, fenilcarboalquilo de 2-7 átomos de carbono,





R_6 , y R_6 son cada uno, independientemente $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{NR}_6\text{R}_6$, o $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{OR}_6$;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

Q es un alquilo de 1-6 átomos de carbono o hidrógeno;

a = 0 ó 1;

g = 1-6;

k = 0-4;

n es 0-1;

m es 0-3;

p = 2-4;

q = 0-4;

r = 1-4;

s = 1-6;

u = 0-4 y v = 0-4, donde la suma de u+v es 2-4;

x = 0-3;

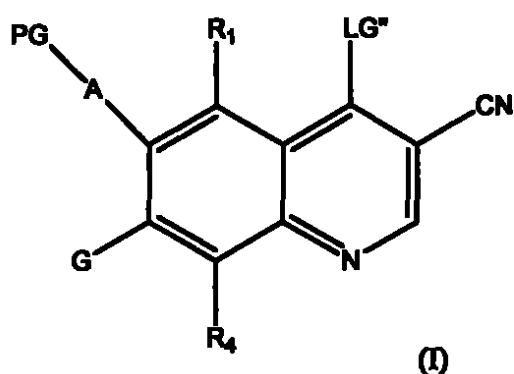
y = 0-1;

z = 0-3;

o una sal del mismo.

**INTERMEDIARIOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE
RECEPTORES DE TIROSINA QUINASAS Y LA SÍNTESIS DE LOS MISMOS**
RESUMEN

Métodos de preparación de compuestos de quinolina 4-sustituida como intermediarios en la elaboración de inhibidores de tirosina quinasas de receptores y los compuestos intermediarios utilizados en dichos métodos, donde dicho compuesto quinolina 4-sustituida presenta la siguiente fórmula general (I):



y donde las sustituciones en LG', PG, A, G, R₁ y R₄ son las que se describieron en la memoria descriptiva.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 01997.032500	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/001384	International filing date (day/month/year) 14/01/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/01/2004
Applicant WYETH		

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 6 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ 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.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box 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 regard 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/US2005/001384

000132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/54 C07D295/14 C07D413/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/36570 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BOYLE, FRANCIS, THOMAS; GIBSON) 10 May 2002 (2002-05-10) page 117 -----	1-25
A	WO 98/43960 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 8 October 1998 (1998-10-08) page 17 -----	1-25
A	WO 00/68201 A (ASTRAZENECA AB; BOYLE, FRANCIS, THOMAS; GIBSON, KEITH, HOPKINSON; POYS) 16 November 2000 (2000-11-16) page 50 -----	1-25
A	J. HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 27, 1990, pages 1217-1225, XP002334359 the whole document -----	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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2005

Date of mailing of the international search report

21.09.05

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/001384 000133

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2005/028421 A (WYETH; DAIGNEAULT, SYLVAIN; MICHALAK, RONALD, STANLEY; BERNATCHEZ, MIC) 31 March 2005 (2005-03-31) the whole document -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/001384
000134

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. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
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:

see additional sheet

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.:
1-19, 20(part), 21-25

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-19, 20 (part), 21-25

A method of preparing a compound of formula (I) (claim 1) or of compound (VIII) according to route b) of claim 20 and intermediates of formula (II) (claim 22).

2. claim: 20 (part)

A method of preparing a compound of formula (VIII) according to route b) of claim 20.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No 000136
PCT/US2005/001384

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0236570	A	10-05-2002	AU 9579101 A EP 1337513 A1 JP 2004517059 T US 2005101630 A1	15-05-2002 27-08-2003 10-06-2004 12-05-2005
WO 9843960	A	08-10-1998	AT 250583 T AU 750906 B2 AU 6877798 A BR 9808478 A CA 2285241 A1 CN 1121391 C DE 69818442 D1 DE 69818442 T2 DK 973746 T3 EP 0973746 A1 ES 2209124 T3 HK 1024917 A1 HU 0002112 A2 JP 2001519788 T NO 994798 A NZ 337782 A PL 335999 A1 PT 973746 T RU 2202551 C2 SK 135799 A3 TR 9902946 T2 UA 73073 C2 ZA 9802771 A	15-10-2003 01-08-2002 22-10-1998 30-09-2003 08-10-1998 17-09-2003 30-10-2003 08-07-2004 02-02-2004 26-01-2000 16-06-2004 02-01-2004 28-09-2000 23-10-2001 24-11-1999 27-04-2001 05-06-2000 27-02-2004 20-04-2003 16-05-2000 21-03-2000 15-08-2000 01-10-1999
WO 0068201	A	16-11-2000	AU 772846 B2 AU 4589100 A BG 106073 A BR 0010391 A CA 2372663 A1 CN 1365355 A CZ 20013997 A3 EE 200100589 A EP 1178967 A1 HU 0201219 A2 JP 2002544196 T NO 20015448 A NZ 514980 A PL 352413 A1 SK 16102001 A3 TR 200103186 T2 ZA 200100971 A	06-05-2004 21-11-2000 31-05-2002 02-07-2002 16-11-2000 21-08-2002 13-02-2002 17-02-2003 13-02-2002 28-09-2002 24-12-2002 07-01-2002 31-10-2003 25-08-2003 04-06-2002 22-04-2002 30-01-2003
WO 2005028421	A	31-03-2005	NONE	

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/001384

International filing date (day/month/year)
14.01.2005

Priority date (day/month/year)
16.01.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D215/54, C07D295/14, C07D413/04

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

FILE NO. 61997-032500.PC
ATTORNEY DFG
DUE DATE 12/21/05
DOCKETED WMS 9/29/05

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Zellner, A

Telephone No. +49 89 2399-8078



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2005/001384

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

 International application No.
PCT/US2005/001384

Box No. IV Lack of unity of Invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☒ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the International application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-19, 20 (part), 21-25

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/is.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19, 20 (part), 21-25
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-19, 20 (part), 21-25
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19, 20 (part), 21-25
	No: Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2005/001384

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/001384

The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: WO 02/36570 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BOYLE, FRANCIS, THOMAS; GIBSON) 10 May 2002 (2002-05-10)
D2: WO 98/43960 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 8 October 1998 (1998-10-08)

The present application relates to a method for preparing 4-substituted quinoline compounds and to intermediates thereof.

item IV

The methods according to claim 1 and claim 20, method b, both comprise a cyclisation step of a nitrile by the use of a reagent POLG', which is considered a special technical feature linking both methods. Method a of claim 20, however, does not contain such a cyclisation step. The only feature combining this method with those mentioned before are compounds of formula (I). These compounds are known (D1, p. 117, ex. 54, step 3) and therefore no special technical feature within the meaning of Rule 13.1. PCT. Unity is thus not given. The application contains two inventions, as follows:

1. claims 1-19, 20 (part), 21-25:

A method of preparing a compound of formula (I) (claim 1) or of compound (VIII) according to route b) of claim 20 and intermediates of formula (II) (claim 22).

2. claim 20 (part):

A method of preparing a compound of formula (VIII) according to route a) of claim 20.

This communication relates to the first invention.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/001384

item V

1. Novelty (Art. 33(2) PCT)

The cyclisation step of a nitrile by the use of a reagent POLG₃ is not disclosed in any of the cited documents, novelty can thus be acknowledged. The same applies to the intermediates according to present claim 22. The requirements of Art. 33(2) PCT are thus met.

2. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

Document D2, p. 17, discloses a method for the preparation of a compound according to present claims 1 or 20 (D2: compounds 16 and 17). D2 is considered as to represent the most relevant state of the art. The method comprises cyclisation of nitrile 14 to form compound 15 by the use of diphenyl ether. Compound 15 is subsequently transformed to chloride 16 by the use of POCl₃. According to the present method, no diphenyl ether is used for the cyclisation step, which is conducted in the presence of a compound POLG₃. The reaction is thus considered to be reduced by one step. The technical problem to be solved can be considered to provide an improved method for the preparation of compounds (I) and (VIII). It would appear that none of the documents cited in the international search report suggests the use of a compound POLG₃ for the cyclisation step of a nitrile (II). Presence of an inventive step can thus be acknowledged for the subject matter of independent claims 1 and 20 (method b). Since compounds of claim 22 are intermediates in the formation of compounds (I), the subject-matter of claim 22 can be considered based on an inventive step as well. The application (invention 1) thus fulfills the requirements of Art. 33(3) PCT.

3. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

Can be acknowledged for claims 1-25.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/001384

item VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D2 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

Folios 144, 145, 146
Extracto publicación 09/10/06.

Folios 147, 148
Tarjetas temáticas.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

179
145

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION
PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-078810- -00000-0000
Fec: 2008-09-10 15:40:52 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trá. 11 PATENTEYS
Evo: 378 FABENACIONALJ
Act 411 PRESENTACION Folios: 148

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

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

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