

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 850**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01) **A61K 31/4709** (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08152215 .3**
 96 Fecha de presentación: **19.05.2004**
 97 Número de publicación de la solicitud: **1944305**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54

Título: **DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA.**

30

Prioridad:
21.05.2003 GB 0311688
10.11.2003 GB 0326187

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.02.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.02.2012

73

Titular/es:
GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY
AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB

72

Inventor/es:
Baldwin, Ian Robert;
Barker, Michael David;
Dean, Anthony William;
Eldred, Colin David;
Evans, Brian;
Gough, Sharon Lisa;
Guntrip, Stephen Barry;
Hamblin, Julie Nicole;
Holman, Stuart;
Jones, Paul;
Lindvall, Mika Kristian;
Lunniss, Christopher James;
Redfern, Tracy Jane;
Redgrave, Alison Judith;
Robinson, John Edward y
Woodrow, Michael

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 850 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como inhibidores de fosfodiesterasa

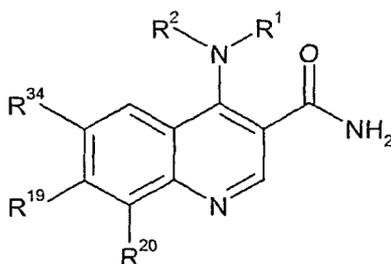
5 La presente invención se refiere a compuestos de quinolina, a procedimientos para su preparación, a intermedios útiles en estos procedimientos y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos. La invención también se refiere al uso de los compuestos de quinolina en terapia, por ejemplo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

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

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

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

De acuerdo con la invención se proporciona una composición farmacéutica para administración inhalada que comprende el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

en la que

25 R^1 es

alquilo C_{1-6} ;

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

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

30 arilo o aril(alquilo C_{1-6})- donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} - CONR^6 -, alquil C_{1-6} -CO-, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} (alquilo C_{1-4})-, alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{2-6} -, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, $-\text{CN}$, $\text{R}^7\text{R}^8\text{NCO}$, $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$ -, $\text{R}^7\text{R}^8\text{NCONR}^{11}$ -, $\text{HO}(\text{CH}_2)_{2-6}\text{O}$ -, $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_m$ -, (4-morfolinil)-alcoxi $\text{C}_{2,6}$ -, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2$ -alquilo C_{1-6} , ariloxi, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}), CO_2H , $\text{R}^{21}\text{R}^{22}\text{N}$ -(alquilo C_{1-4})-, alcoxi C_{1-6} - $\text{CONR}^{23}(\text{CH}_2)_m$ -, arilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6});

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

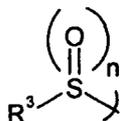
arilo condensado con un anillo heterociclilo, en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, $-\text{COC}$ -alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} ;

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

heterociclilo opcionalmente condensado con un anillo arilo o heteroarilo;

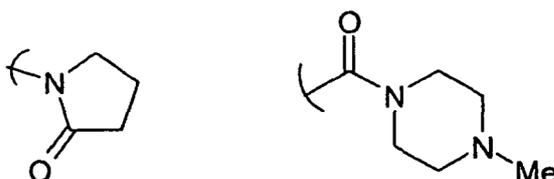
R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R³⁴ es:



en la que R³ es

- 5 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, -NR¹⁶COR¹⁵, -NR¹⁷R¹⁸, -CO₂R²⁴, alcoxi C₁₋₆-CONR²⁵-, -CONR²⁶R²⁷, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-SO₂NR³³-, o un grupo que tiene una de la siguientes fórmulas;



cicloalquilo C₃₋₇;

- 10 arilo o aril-(alquilo C₁₋₆)-, en los que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆-, halógeno-, alcoxi C₁₋₆-, -CO₂R²⁸, -CH₂CO₂H, -OH, arilo (opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆), heteroarilo, -CONR²⁹R³⁰, cicloalcoxi C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-(alcoxi C₁₋₆)-, -CF₃;

heteroarilo o heteroaril-(alquilo C₁₋₆)- en los que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆ o -CONR²⁹R³⁰;

- 15 heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₇-CO-, heteroaril-CO- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆-CO-, aril-CO-, R³¹R³²NCO-, alquil C₁₋₆-SO₂-, aril-SO₂-, heteroaril-SO₂ (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-CONH-). El heterociclilo está unido al resto S(=O)_n a través de un átomo de carbono.

m es 0-6;

n es 0, 1 ó 2;

- 20 R¹⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R²⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno o alcoxi C₁₋₆;

R⁴⁻¹⁸, R²¹⁻²⁵, R²⁸ y R³¹⁻³³ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆;

R²⁶ y R²⁷ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo;

R²⁹ y R³⁰ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con OH;

- 25 R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R¹⁷ y R¹⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

R²¹ y R²² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

- 30 R²⁶ y R²⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R²⁹ y R³⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

R³¹ y R³² junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo.

- 35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. Se prefiere un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, etilo o isopropilo. Los citados grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, trifluorometilo.

40

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metoxi, etoxi, prop-1-oxi, prop-2-oxi, but-1-oxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi C₁₋₄, por ejemplo metoxi o etoxi. Los grupos alcoxi citados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, trifluorometoxi.

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarburo no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ significa un anillo no aromático que contiene al menos tres, y como mucho siete, átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de "cicloalquilo" como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefiere un grupo un cicloalquilo C₃₋₆, por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo.

10 Cuando se usa en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a, a menos que se indique otra cosa, un sistema de anillo aromático carbocíclico mono- o bicíclico que contiene hasta 10 átomos de carbono en el sistema del anillo, por ejemplo fenilo o naftilo, opcionalmente condensado con un anillo cicloalquilo C₄₋₇ o heterocíclico.

15 Como se usan en la presente memoria, los términos "anillo heteroarilo" y "heteroarilo" se refieren a menos que se indique otra cosa, a un anillo aromático heterocíclico de cinco a siete miembros monocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. En un aspecto particular, tal anillo contiene 1-3 heteroátomos. Preferiblemente, el anillo heteroarilo tiene cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. Las

20 términos "anillo heteroarilo" y "heteroarilo" también se refieren a sistemas de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos condensados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, preferiblemente 1-4 heteroátomos, más preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos. Preferiblemente, cada uno de los anillos condensados tiene independientemente cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de anillos aromáticos condensados incluyen, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoxadiazolilo y benzotiadiazolilo. El heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo con una valencia libre.

25 Tal como se usa en la presente memoria, el término "heterocíclico" se refiere a un anillo saturado, no aromático o insaturado de tres a siete miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. En un aspecto particular, dicho anillo contiene 1 ó 2 heteroátomos. Preferiblemente, el anillo heterocíclico tiene cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterocíclico incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepinilo, azepinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y 1,4-dioxano.

30 Tal como se usan en la presente memoria, los términos "halógeno" o "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. Son halógenos preferidos flúor, cloro y bromo. Son halógenos particularmente preferidos flúor y cloro.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "opcionalmente" significa que el evento o eventos descritos posteriormente pueden suceder o no, e incluye tanto el evento o eventos que suceden como los eventos que no suceden.

40 Tal como se usa en la presente memoria, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, estando permitidos múltiples grados de sustitución a menos que se establezca otra cosa. Cuando se refiere a uno o más sustituyentes, se referirá, por ejemplo, a 1 a 4 sustituyentes, y preferiblemente a 1 ó 2 sustituyentes.

En una realización, R¹ se selecciona de:

cicloalquilo C₃₋₇, en particular ciclohexilo;

45 arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-(alquilo C₁₋₄)-, -CN, -(CH₂)_mOH, -CF₃, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₂₋₆-, R⁴R⁵NCO, alquil C₁₋₆-CONR⁶-, R⁷R⁸N-, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, HO(CH₂)₂₋₆O-, alquil C₁₋₆-CO-, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆), particularmente oxazolilo, pirazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo;

aril-(alquilo C₁₋₂), donde el arilo está opcionalmente sustituido con -OH;

50 arilo condensado con un anillo cicloalquilo C₅₋₆, donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con (=O);

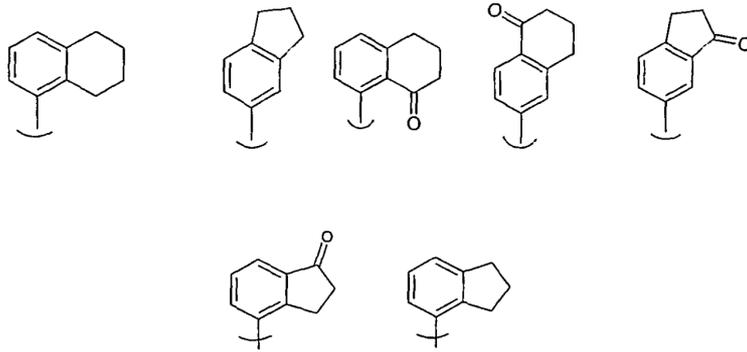
arilo condensado con un anillo heterocíclico, donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, alquilo C₁₋₄;

55 heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, halógeno (en particular cloro o flúor) o grupos alcoxi C₁₋₆ en particular cuando heteroarilo representa benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, piridilo y pirazolilo;

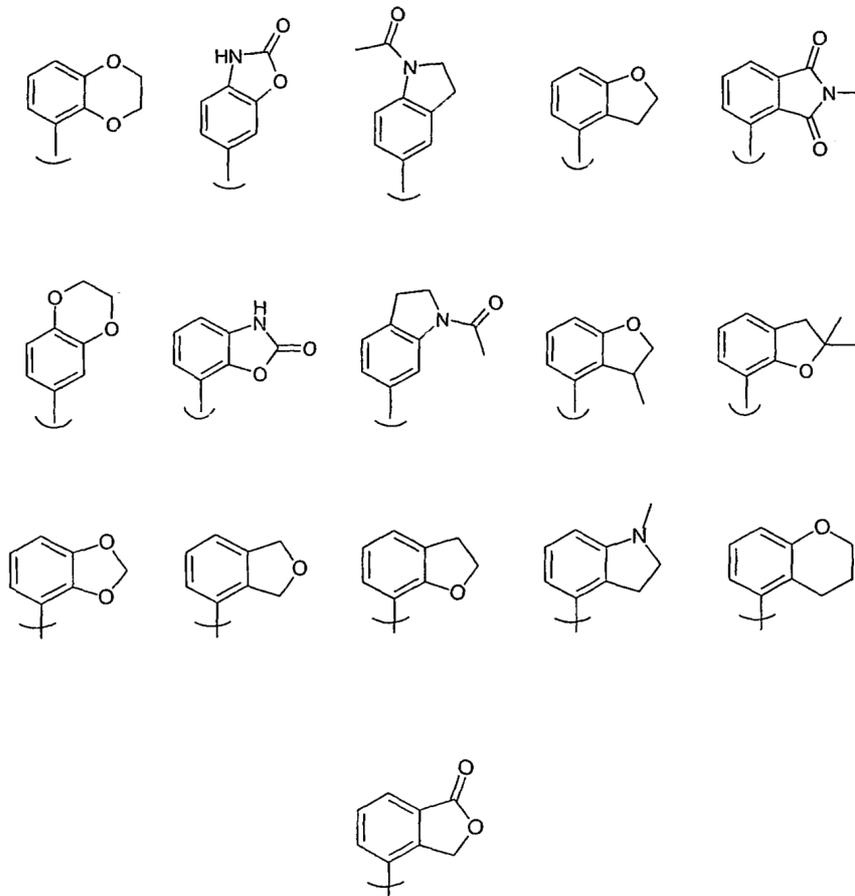
heteroaril-(alquilo C₁₋₂), donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, en particular donde heteroarilo representa piridilo, pirazolilo; o

heterocíclico, en particular tetrahidropirano.

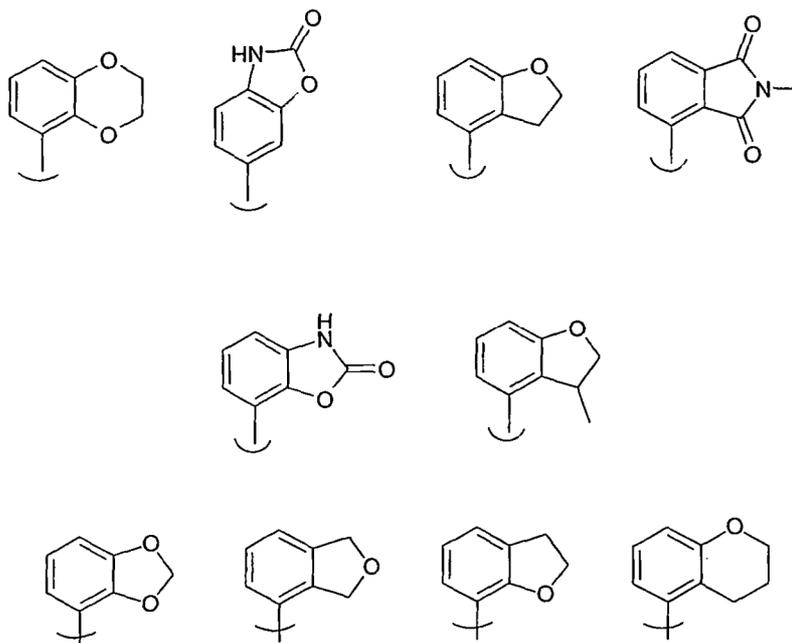
Ejemplos de arilo adecuado condensado con un anillo cicloalquilo C₅₋₆ incluyen:



Ejemplos de arilo adecuado condensado con anillos heterociclilo incluyen:



5 Los siguientes arilo condensados con anillos heterociclilo son realizaciones adicionales:



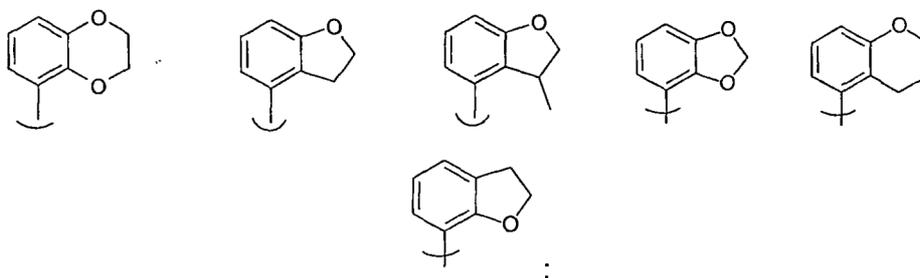
En otra realización, R¹ se selecciona de:

- 5 arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: metilo, etilo, flúor, cloro, -CN, -CH₂OH, -OMe, -OH, -NMe₂, -O(CH₂)₂OH, -CF₃, -COMe, 1,2,4-oxadiazolilo sustituido con metilo; los grupos arilo sustituidos particulares incluyen: 3-(metiloxi)fenilo, 3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluoro-3-(metiloxi)fenilo, 3-acetilfenilo, 4-hidroxi-3-(metiloxi)fenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo;

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



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



o

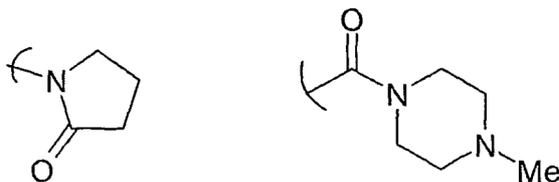
- 15 heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo, etilo, flúor, cloro o metoxi; en particular un grupo piridilo, bencimidazolilo, pirazolilo o indazolilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo, etilo, flúor, cloro o metoxi; preferiblemente, 1-metil-1*H*-bencimidazolil-6-ilo, 1-metil-1*H*-indazol-6-ilo, 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 3-piridinilo, 1-etil-1*H*-pirazol-5-ilo, 5-metil-3-piridinilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 5-fluoro-3-piridinilo o 5-cloro-3-piridinilo.

En una realización, R² es hidrógeno.

- 20 En una realización, R³ se selecciona de:

alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -NR¹⁶COR¹⁵, OH-, alcoxi C₁₋₆CONR²⁵, -CONR²⁶R²⁷, -NH₂, -NR¹⁷R¹⁸, -CO₂R²⁴, alcoxi C₁₋₆; o un grupo que tiene una de las siguientes

fórmulas:



cicloalquilo C₃₋₇;

- 5 arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆-, halógeno-, alcoxi C₁₋₆-, -CO₂R²⁸-, -OH-, -CONR²⁹R³⁰-, cicloalcoxi C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-(alcoxi C₁₋₆);
- aril-(alquilo C₁) en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi C₁₋₆;
- heteroarilo o heteroaril-(alquilo C₁₋₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆ o -CONR²⁹R³⁰-, o
- 10 heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₇-CO-, heteroaril-CO- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆-), alcoxi C₁₋₆-CO-, aril-CO-, alquil C₁₋₆-SO₂-.
- En una realización alternativa, R³ se selecciona de:
- metilo, etilo, *n*-propilo, *tert*-butilo, isopropilo, MeCONH(CH₂)₂-, Me₂NCO(CH₂)₂-;
- ciclopentilo;
- 15 arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metoxi, metilo, -CONH₂ o -CONMe₂; en particular: 4-(metiloxi)fenilo, fenilo, 3-[(dimetilamino)carbonil]fenilo, 4-metilfenilo, 3-[(metiloxi)carbonil]fenilo, 3,4-*bis*(metiloxi)fenilo, 3,4,5-*tris*(metiloxi)fenilo, 3-(etiloxi)fenilo;
- heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de MeCO-, ciclopropil-CO-, 2-furil-CO- o MeSO₂-; en particular donde el grupo heterociclilo es tetrahidropiran-4-ilo; un tetrahidrofuran-3-ilo; o piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de MeCO-, ciclopropil-CO-, 2-furil-CO- o MeSO₂-, especialmente 1-acetil-4-piperidinilo, 1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinilo, 1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinilo;
- 20 heteroarilo, representando el heteroarilo 3-piridilo que está opcionalmente sustituido con CONMe₂, especialmente 5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinilo.
- En una realización, R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan 4-morfolinilo.
- 25 En una realización, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹⁻¹⁶ y R²¹⁻²⁵ y R²⁸⁻³³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.
- En una realización, R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, ciclopropilo o 4-tetrahidropiranilo; o R²⁶ y R²⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo, en particular pirrolidinilo o morfolinilo.
- 30 En una realización, R¹⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o MeSO₂-. En otra realización, R¹⁹ es hidrógeno o metilo, especialmente hidrógeno.
- En una realización, R²⁰ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆. Como alternativa, R²⁰ es hidrógeno, cloro, flúor, metilo o etilo. En otra realización, R²⁰ es metilo, etilo o cloro.
- En una realización, m es 0 ó 1.
- 35 En una realización, n es 1 ó 2, especialmente 2.
- Se entenderá que la presente invención abarca todas las combinaciones de los grupos sustituyentes indicados anteriormente en la presente memoria.
- Se entenderá que la presente invención abarca todas las combinaciones de los grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en la presente memoria.
- 40 Compuestos particulares de acuerdo con la invención incluyen los mencionados en los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos específicos que pueden mencionarse incluyen:
- Ejemplo 7: 4-[(3-metilfenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 8: 4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 20: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

- Ejemplo 27: 4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 32: 4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 35: 4-[[3-clorofenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 43: 4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- 5 Ejemplo 45: 4-[[1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 52: 4-[[3-cianofenil]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 66: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 74: 4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 89: 6-(ciclopentilsulfonil)-4-[[3-fluorofenil]amino]-3-quinolincarboxamida,
- 10 Ejemplo 128: 4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 129: 6-[[1,1-dimetiletil]sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 130: 6-[[2-(acetilamino)etil]sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 133: 6-[[1,1-dimetiletil]tio]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 135: 6-[[2-(acetilamino)etil]tio]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida,
- 15 Ejemplo 163: 4-[[1-metil-1*H*-indazol-6-il]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 167: 4-[[4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 174: 4-[[3-acetilfenil]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 184: 8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 185: 4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- 20 Ejemplo 186: 7-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 265: 8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 266: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 267: 4-[[3-acetilfenil]amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- 25 Ejemplo 268: 8-metil-4-[[1-metil-1*H*-indazol-6-il]amino]-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 269: 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilamino)-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 270: 4-[[3-clorofenil]amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- 30 Ejemplo 271: 4-[[3-cianofenil]amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 272: 4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 273: 4-[[3-fluorofenil]amino]-8-metil-6-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 285: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[[4-metilfenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- 35 Ejemplo 287: 8-metil-4-[[1-metil-1*H*-indazol-6-il]amino]-6-[[4-metilfenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 292: 8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-[[4-metilfenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 294: 4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 303: 8-metil-4-[[1-metil-1*H*-indazol-6-il]amino]-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 307: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- 40 Ejemplo 308: 8-metil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 309: 8-metil-4-[[1-metil-1*H*-indazol-6-il]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

	Ejemplo 311:	4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 312:	4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 315:	4-[(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 316:	8-metil-4-[[5-(metiloxi)-3-piridinil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
5	Ejemplo 317:	8-metil-4-[[3-metil-3-piridinil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 369:	8-cloro-4-[[3-metilfenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 370:	8-cloro-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 371:	8-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 372:	8-cloro-4-[(3-cianofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
10	Ejemplo 373:	8-cloro-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 374:	8-cloro-4-[(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 379:	3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-quinolinil]sulfonil]benzoato de metilo
	Ejemplo 380:	6-[[3,4- <i>bis</i> (metiloxi)fenil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida
15	Ejemplo 381:	clorhidrato de 8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-[[3,4,5- <i>tris</i> (metiloxi)fenil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 382:	6-[[3,4- <i>bis</i> (metiloxi)fenil]sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 383:	6-[[3-(etiloxi)fenil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 392:	6-[[2-(acetilamino)etil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida,
20	Ejemplo 399:	6-[[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida,
	Ejemplo 400:	6-[[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida,
25	Ejemplo 408:	4-[(3-cianofenil)amino]-6-[[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida,
	Ejemplo 409:	6-[[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]sulfonil]-8-metil-4-[(1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)amino]-3-quinolincarboxamida,
	Ejemplo 414:	4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-[[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida,
30	Ejemplo 426:	6-[(1-acetil-4-piperidinil]sulfonil]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida,
	Ejemplo 442:	6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida,
	Ejemplo 443:	4-[(3-cianofenil)amino]-6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida
35	Ejemplo 445:	6-[[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 446:	4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida
40	Ejemplo 447:	6-[[1-(ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 451:	6-[(1-acetil-4-piperidinil]sulfonil]-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 457:	4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[[2-[(metilsulfonil)amino]etil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida
45	Ejemplo 459:	6-[[1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-4-[(1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)amino]-3-quinolincarboxamida
	Ejemplo 475:	6-[[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]sulfonil]-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

quinolincarboxamida

- Ejemplo 500: 4-[(2,3-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 501: 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 502: 4-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- 5 Ejemplo 539: 4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 540: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 546: clorhidrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfonil)-8-metil-4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-3-quinolincarboxamida,
- Ejemplo 579: 8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida
- 10 Ejemplo 580: 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 584: 4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 585: 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 588: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 590: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- 15 Ejemplo 591: 8-etil-4-{{4-fluoro-3-(metiloxi)fenil}amino}-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 592: 8-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 593: 4-[(3-cianofenil)amino]-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 598: 8-etil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 599: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-etil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- 20 Ejemplo 600: 8-etil-6-(metilsulfonil)-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 624: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-fluoro-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 666: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 667: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(propilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 668: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- 25 Ejemplo 669: 8-cloro-4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 670: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 671: 6-(etilsulfonil)-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 674: 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 676: 8-cloro-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-6-[(1-metiletil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida
- 30 Ejemplo 677: 8-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-4-[(5-fluoro-3-piridinil)amino]-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 678: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-(etilsulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 679: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-8-metil-6-(propilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- Ejemplo 680: 4-[(5-cloro-3-piridinil)amino]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Compuestos preferidos incluyen:

- 8-metil-4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-6-{{4-(metiloxi)fenil}sulfonil}-3-quinolincarboxamida,
- 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida
- 8-metil-4-[(1-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- 4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,
- 40 8-metil-4-[(5-metil-3-piridinil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida,

clorhidrato de 6-((3-((dimetilamino)carbonil)fenil)sulfonil)-8-metil-4-((3-(metiloxi)fenil)amino)-3-quinolincarboxamida,
 6-((3-((dimetilamino)carbonil)fenil)sulfonil)-4-((3-(metiloxi)fenil)amino)-3-quinolincarboxamida,
 4-((3-cianofenil)amino)-6-((3-((dimetilamino)carbonil)fenil)sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida,
 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-((1-(2-furanilcarbonil)-4-piperidinil)sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida
 5 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-((2-((metilsulfonil)amino)etil)sulfonil)-3-quinolincarboxamida
 4-((3,5-difluorofenil)amino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

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

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

10 6-((1,1-dimetiletil)sulfonil)-4-((5-fluoro-3-piridinil)amino)-8-metil-3-quinolincarboxamida

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

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

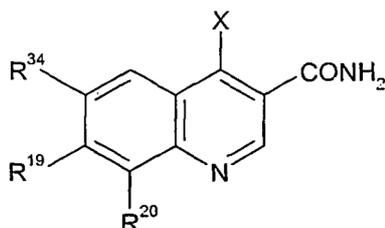
Las sales de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del alcance de la invención. Debido a su posible uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden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

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

Los compuestos de la presente invención pueden fabricarse mediante diversos procedimientos, incluyendo química convencional. Cualquier variable definida previamente continuará teniendo el significado definido anteriormente a menos que se indique de otro modo. A continuación se describen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y seguidamente se preparan los compuestos específicos de la invención en los Ejemplos operativos.

Procedimiento a

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



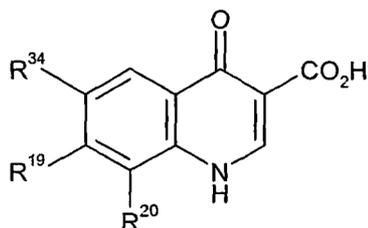
(II)

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

Las condiciones adecuadas para el procedimiento a) incluyen agitación en un disolvente adecuado como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o etanol, a una temperatura adecuada, como entre temperatura ambiente y la

- 5 temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo a 80°C, opcionalmente en presencia de una base adecuada como *N,N*-diisopropiletilamina, o en presencia de un catalizador ácido como la sal de una base de amina, tal como clorhidrato de piridina. Como alternativa, el procedimiento a) puede llevarse a cabo bajo irradiación por microondas, a una potencia adecuada tal como 100-300 W, por ejemplo a 150 W, en un disolvente adecuado tal como *N*-metil-2-pirrolidinona o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 60-200°C, por ejemplo a 150°C.

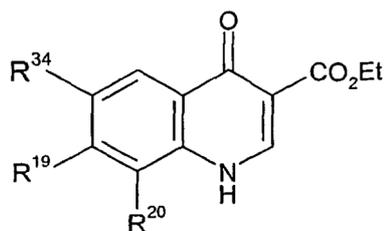
Los compuestos de fórmula (II), en la que R^{34} , R^{19} , R^{20} y X son como se han definido anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV);



(IV)

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

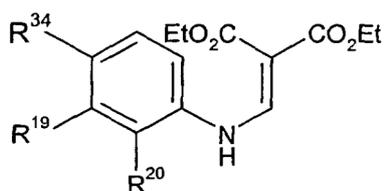
Los compuestos de fórmula (IV), en la que R^{34} , R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V):



(V)

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

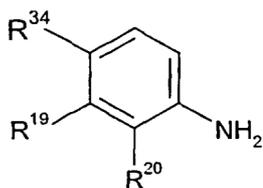
Los compuestos de fórmula (V), en la que R^{34} , R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI);



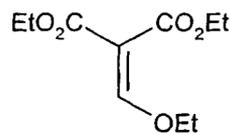
(VI)

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

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



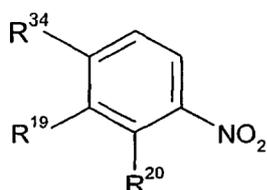
(VII)



(VIII)

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

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

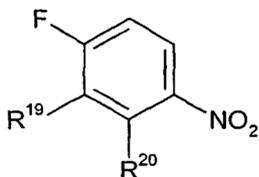


(XIV)

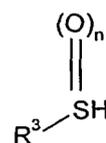
- 10 condiciones adecuadas cuando $n = 1$ ó 2 incluyen hidrogenación catalítica con hidrógeno y un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como ácido acético.

Las condiciones adecuadas cuando $n = 0$ incluyen reducción con un agente reductor tal como hierro en ácido acético diluido, a una temperatura adecuada tal como 85-90°C.

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



(XV)



(XVI)

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

- 25 Como alternativa, los compuestos de fórmula (XIV) en la que n representa 2 se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIV) en la que n representa 0 por oxidación con un agente oxidante adecuado, tal como Oxone, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de metanol y agua, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XIV) en la que n representa 1 se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIV) en la que n representa 0 por oxidación con un agente oxidante adecuado, tal como nitrato cérico amónico, en presencia de un soporte sólido adecuado tal como gel de sílice hidratado, en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, a una temperatura adecuada tal como 20-40°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

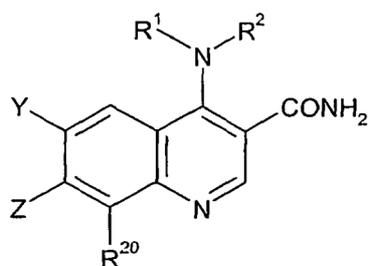
- 35 Los compuestos de fórmula R^1R^2NH pueden contener amina o grupos ácidos que se protegen adecuadamente. Los ejemplos de grupos protectores adecuados y los medios para su retirada son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, T. W. Greene, and P. G. M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis'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

Los compuestos de fórmula (II) en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$, n representa 0, R^{19} representa hidrógeno y alquilo C_{1-6} , X representa cloro y R^{20} es como se ha definido anteriormente se pueden preparar como alternativa a partir de compuestos de fórmula (IX), donde X representa cloro, Y representa yodo, Z representa hidrógeno o alquilo

5 C_{1-6} , y R^{20} es como se ha definido anteriormente, mediante el tratamiento con una trialquilestannano de fórmula R^3SSnW_3 , donde W representa un grupo alquilo C_{1-6} tal como un grupo *n*-butilo. Las condiciones adecuadas incluyen calentar en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), en un disolvente adecuado tal como tolueno, a una temperatura adecuada tal como de 80°C a 150°C, por ejemplo a 110°C.

Procedimiento b

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^{34} , R^{19} y R^{20} son como se han definido anteriormente, y $n = 0$, se puede preparar como alternativa a partir de compuestos de fórmula (III);



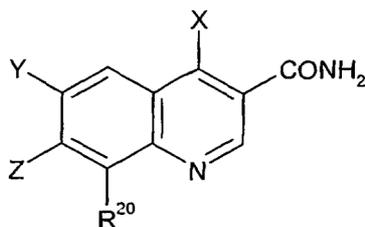
(III)

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

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

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

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

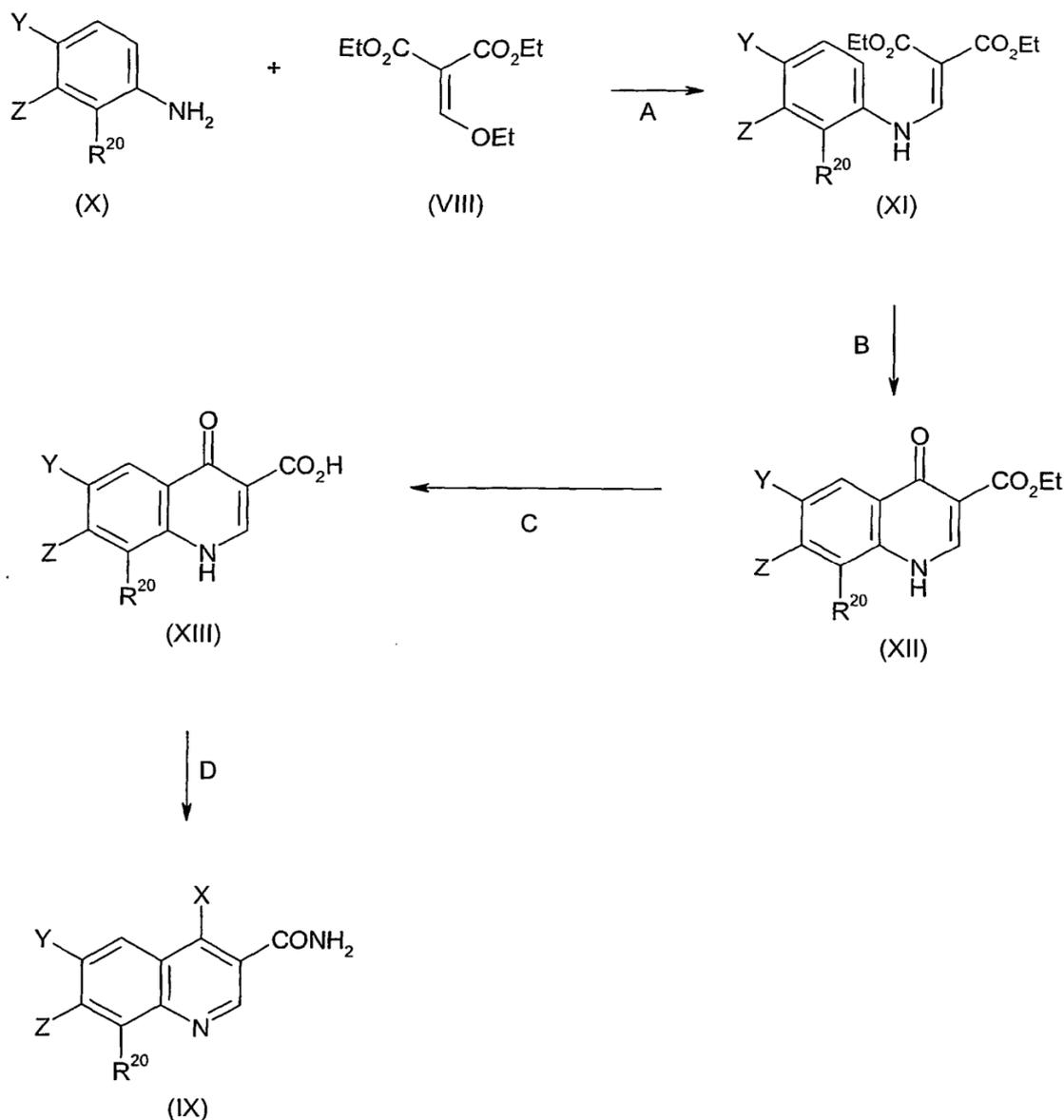


(IX)

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

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

40 ESQUEMA 1

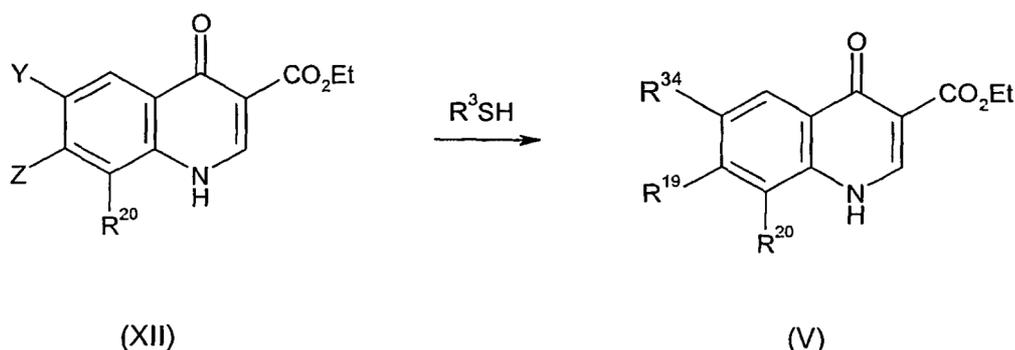


Las condiciones adecuadas para las reacciones del Esquema 1 son: (A) calentar conjuntamente los compuestos de fórmulas (X) y (VIII) en ausencia de disolvente, a una temperatura adecuada, tal como 60-100°C, por ejemplo a 80°C; (B) calentar los compuestos de fórmula (XI) en un disolvente adecuado, tal como éter difenílico, a una temperatura adecuada tal como 200-300°C, por ejemplo a 250°C; (C) hidrólisis de los compuestos de fórmula (XII) con una base adecuada, tal como hidróxido sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente; (D) tratamiento de los compuestos de fórmula (XIII) con un agente halogenante adecuado, tal como un agente de cloración, por ejemplo cloruro de tionilo, en presencia de un catalizador adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, seguido del tratamiento con amoníaco en condiciones adecuadas, tal como amoníaco 880 a temperatura ambiente.

La preparación de los compuestos de fórmulas (XI) y (XII) en las que Y representa yodo y Z y R²⁰ representan ambos hidrógeno se ha descrito previamente en: *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 2002, 41B(3), 650-652. La preparación del compuesto de fórmula (XIII) en la que Y representa yodo y Z y R²⁰ representan ambos hidrógeno se ha descrito previamente en: Solicitud Internacional PCT (1999), documento WO9932450 A1.

Los compuestos de fórmula (X) son compuestos conocidos (por ejemplo, disponibles de suministradores comerciales como Aldrich) o se pueden preparar por medios convencionales.

Los compuestos de fórmula (V), en la que R³⁴ representa R³S(=O)_n, R¹⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R²⁰ es como se ha definido anteriormente y n = 0, se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos de fórmula (XII), en la que Y, y R²⁰ son como se han definido anteriormente y Z representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ con un tiol de fórmula R³SH, donde R³ es como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el siguiente esquema:



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

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

Ciertos compuestos de fórmula R^3SH se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula R^3SSR^3 . Las condiciones adecuadas incluyen tratamiento con un agente reductor adecuado tal como fosfina, por ejemplo trifenilfosfina, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico concentrado, en un disolvente tal como una mezcla de agua y 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada tal como entre 20°C y 100°C, por ejemplo a 40°C. Como alternativa, ciertos compuestos de fórmula R^3SH se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula R^3SO_2Cl . Las condiciones adecuadas incluyen tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada tal como de 0°C a 50°C, por ejemplo a 20°C.

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

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

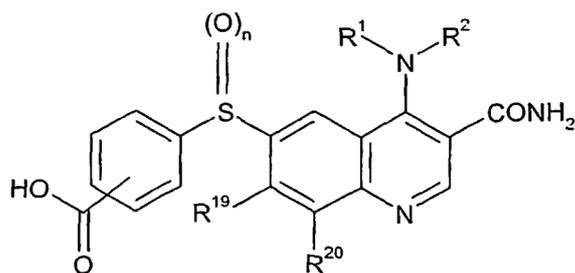
Procedimiento c

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar mediante un procedimiento de interconversión entre compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que $n = 2$ se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) en la que $n = 0$ ó 1, por tratamiento con un agente oxidante adecuado, tal como Oxone, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y anisol, a una temperatura adecuada tal como a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (I) en la que $n = 1$ se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) en la que $n = 0$ por oxidación con un agente oxidante adecuado, tal como Oxone o nitrato amónico cérico, en presencia de un soporte sólido adecuado tal como gel de sílice hidratado, en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, a una temperatura adecuada tal como 20-40°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

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

Procedimiento d

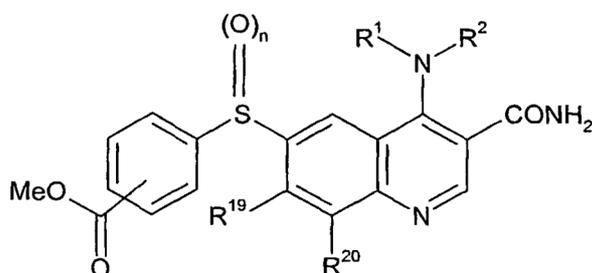
Como un ejemplo particular de un procedimiento de interconversión, los compuestos de fórmula (I), en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$, R^3 representa un grupo arilo sustituido con $CONR^{29}R^{30}$, R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y en la que R^1 , R^2 , R^{20} , R^{29} , R^{30} y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



(XVII)

5 en la que R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^1 , R^2 , R^{20} y n son como se han definido anteriormente, por acoplamiento con una amina primaria o secundaria, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en presencia de un reactivo adecuado de acoplamiento a amida, tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente. (Etapas I).

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



(XVIII)

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

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

20 Los compuestos de fórmula (XVIII), en la que R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^1 , R^2 y R^{20} son como se han definido anteriormente, y $n = 0$, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III), en la que Z representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} por tratamiento con un tiol adecuado tal como 3-mercaptobenzoato de metilo o 4-mercaptobenzoato de metilo (ambos disponibles comercialmente de Toronto). Las condiciones adecuadas para esto incluyen calentar en un disolvente adecuado tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona, a una temperatura adecuada como 60-150°C, por ejemplo a 85°C, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de cobre, por ejemplo yoduro de cobre (I) y en presencia de una base adecuada tal como fosfato potásico o carbonato potásico, opcionalmente en presencia de un ligando adecuado por ejemplo *N,N*-diethylsalicilamida. (Etapas IV).

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

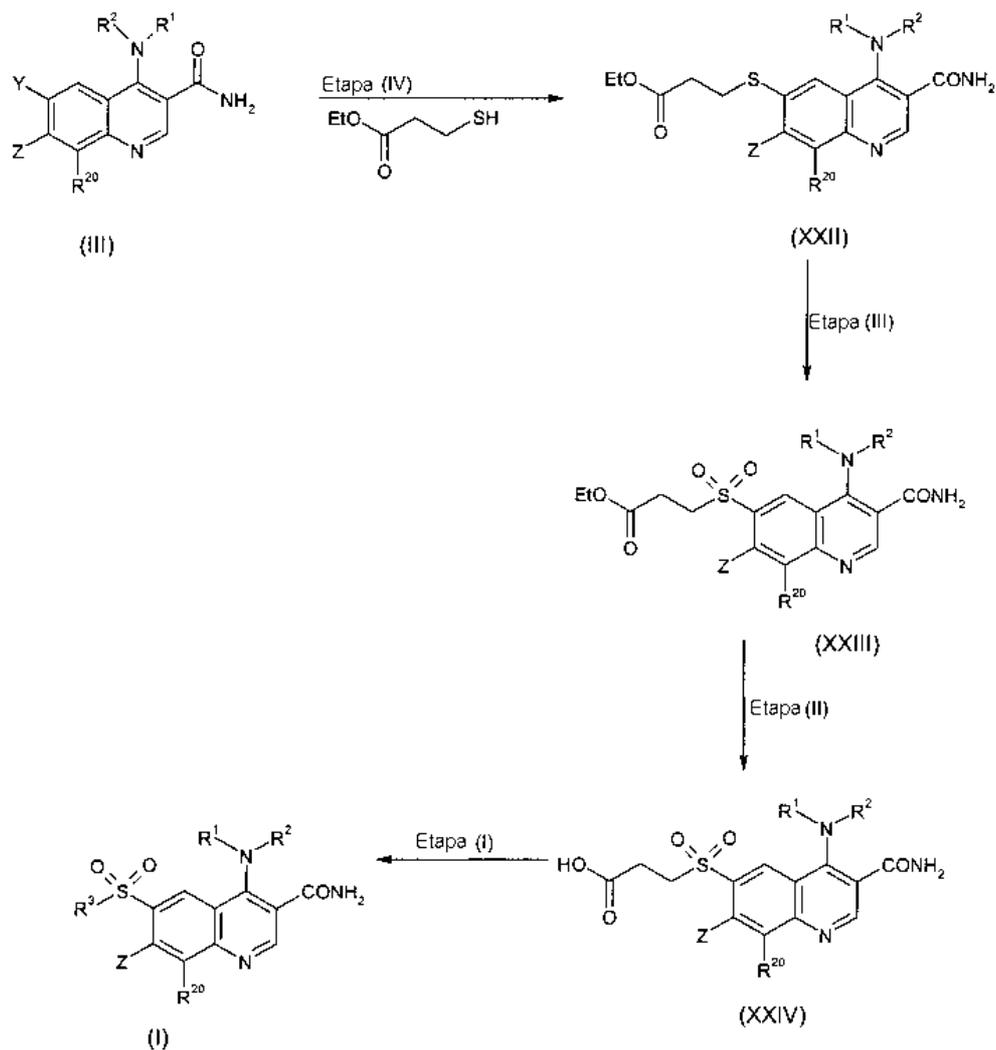
30 Mediante un procedimiento similar, los compuestos de fórmula (I), en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$ - y R^3 representa un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con $-CONR^{26}R^{27}$ y donde R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^1 , R^2 , R^{20} , R^{26} , R^{27} y n son como se han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

Las Etapas (I) a (IV) del Esquema 2 usan las condiciones que se han descrito en el procedimiento d anterior.

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

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

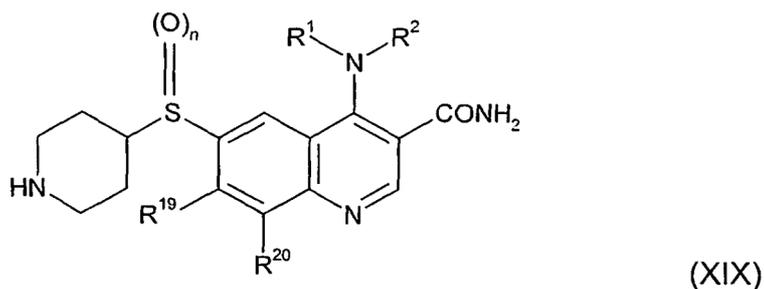
40 **Esquema 2**



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

Procedimiento e

- 5 Como ejemplo particular de un procedimiento de interconversión, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n-$ y R^3 representa un grupo piperidinilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} , alquil $C_{1-6}-CO-$, cicloalquil $C_{3-7}-CO-$, heteroaril- $CO-$ (opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-4}), alcoxi $C_{1-6}-CO-$, aril- $CO-$, $R^{31}R^{32}NCO-$, alquil $C_{1-6}-SO_2-$, aril- SO_2- o heteroaril- SO_2- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} o alquil $C_{1-4}-CONH-$) y en el que R^1 , R^2 , R^{20} , R^{31} , R^{32} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} , se pueden preparar de forma alternativa a partir de
- 10 compuestos de fórmula (XIX);

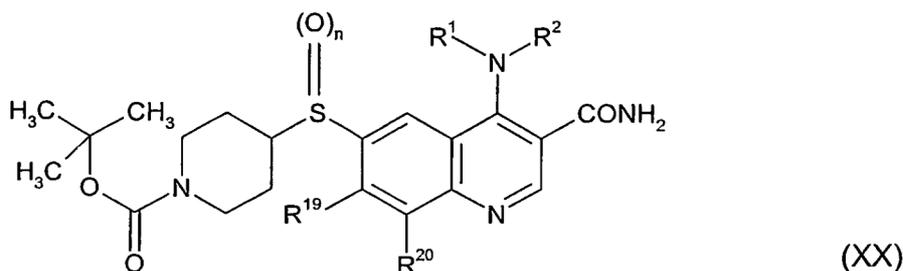


en la que R^1 , R^2 , R^{20} y n son como se han definido anteriormente y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} , por tratamiento con un electrófilo, tal como un agente acilante, tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado,

tal como 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como una base de amina, por ejemplo trietilamina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente. Los electrófilos alternativos que se pueden usar para este procedimiento incluyen cloruros de sulfonilo, cloroformatos de alquilo, haluros de alquilo y anhídridos de ácido.

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

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



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

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

25 Los compuestos de fórmula (XX) en la que R^1 , R^2 , R^{20} y n son como se han definido anteriormente, R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y $n = 0$, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III), en la que R^1 , R^2 , Y , y R^{20} son como se han definido anteriormente y Z representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} , por tratamiento con 4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (preparado como se describe en el documento US5317025A) (Etapa (IV)).

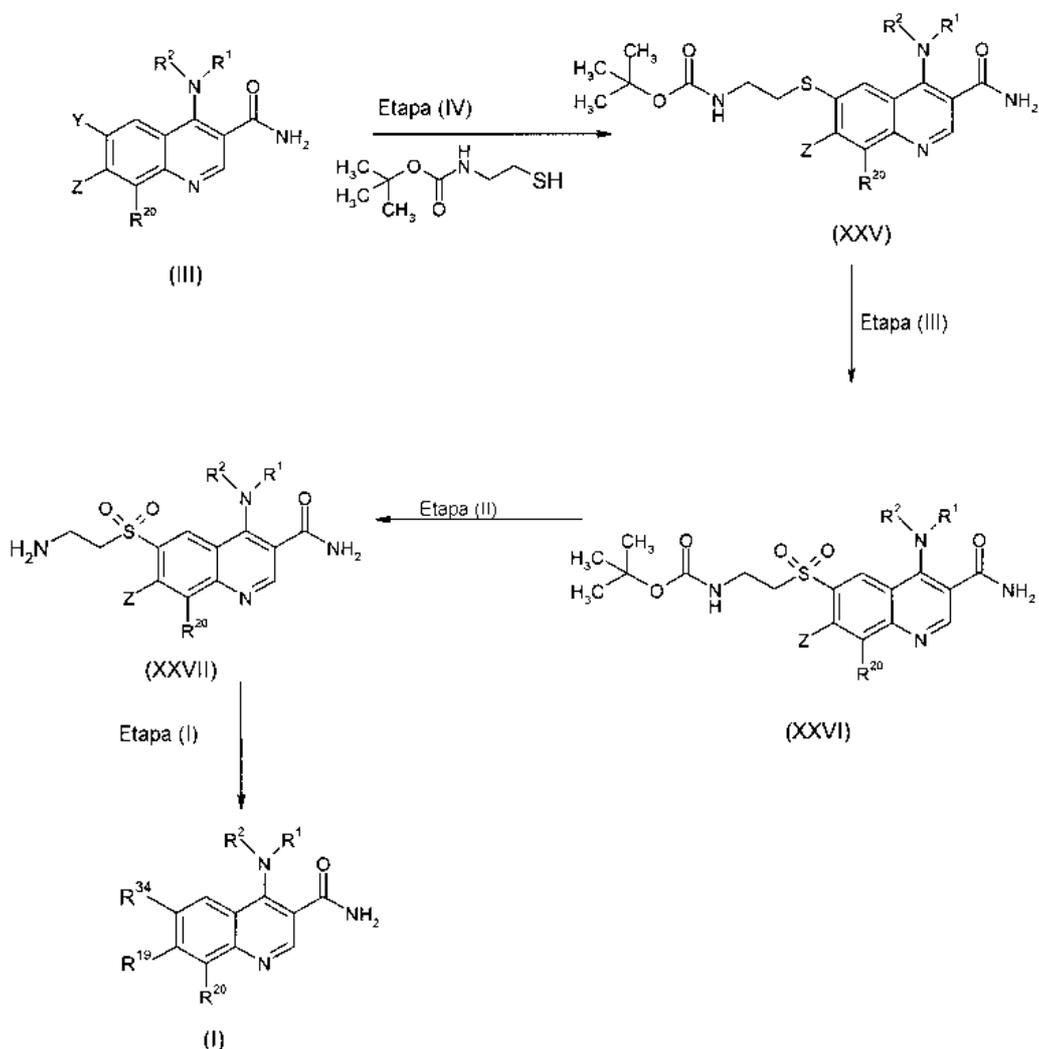
30 Las condiciones adecuadas para este procedimiento incluyen calentar en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 60-150°C, por ejemplo a 110°C, en presencia de un catalizador adecuado, como un catalizador de paladio, por ejemplo tris(dibencilidenacetona)paladio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

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

35 De forma similar, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$ y R^3 representa un alquilo C_{1-6} que está sustituido con $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}COR^{15}$, alcoxi C_{1-6} -CONR²⁵- o alquil C_{1-6} -SO₂NR³³- y donde R^1 , R^2 , R^{20} , R^{15} , R^{17} , R^{18} y n son como se han definido anteriormente, R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R^1 , R^{25} y R^{33} representan hidrógeno se pueden preparar de forma alternativa a partir de compuestos de fórmula (III), en la que R^1 , R^2 , Y , y R^{20} son como se han definido anteriormente y Z representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y un tiol tal como *N*-(2-mercaptoetil)carbamato de *tert*-butilo (Aldrich) como se ilustra en el siguiente Esquema (Esquema 3):

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

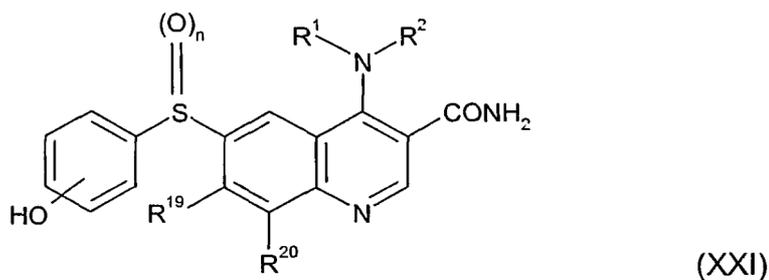
ESQUEMA 3



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

Procedimiento f

- 5 Como ejemplo particular de un procedimiento de interconversión de los compuestos de fórmula (I), en la que R^{34} representa $R^3S(=O)_n$ - y R^3 representa un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} -, cicloalcoxi C_{3-7} - o cicloalquil C_{3-7} -(alcoxi C_{1-6})-, R^1 , R^2 , R^{20} y n son como se han definido anteriormente, y R^{19} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} -, se pueden preparar de forma alternativa a partir de compuestos de fórmula (XXI);



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

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

Los compuestos de fórmula (XXI) en la que $n = 2$ se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXI) en la que $n = 0$, por tratamiento con un agente oxidante adecuado, tal como Oxone, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

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

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

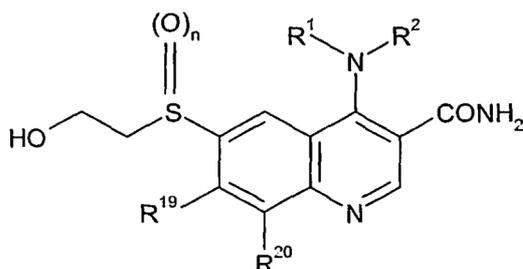
Procedimiento g

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar mediante un procedimiento de desprotección de derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I). En la técnica se conocen ejemplos de grupos protectores adecuados y los medios para su retirada, véase por ejemplo T. W. Greene and P. G. M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3ª Ed., J. Wiley and Sons, 1999).

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

Procedimiento h

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



(XXVIII)

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

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

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

Los compuestos de fórmula (XXVIII) en la que R^1 , R^2 y R^{20} son como se han definido anteriormente, R^{19} representa

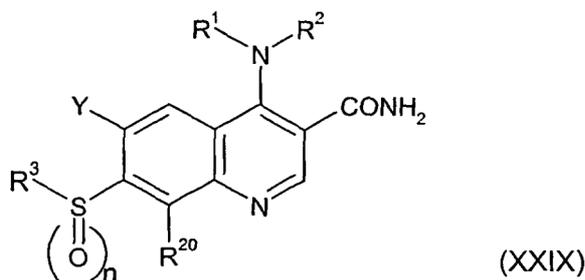
hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y n es 0, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) en la que R¹, R², R²⁰ e Y son como se han definido anteriormente y Z representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, por tratamiento con 2-mercaptoetanol (disponible por Aldrich). Las condiciones adecuadas para este procedimiento incluyen calentar en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como 60-150°C, por ejemplo a

5 110°C, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo tris(dibencilidina)acetona)paladio (II), y un ligando adecuado, tal como un ligando de fosfina, por ejemplo (oxidi-2,1-fenil)bis(difenilfosfina), y en presencia de una base adecuada tal como *tert*-butóxido potásico.

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

Procedimiento i

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R³⁴ representa hidrógeno, R¹⁹ representa R³S(=O)_n- y R¹, R², R²⁰ y n son como se han definido anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXIX) en la que Y representa cloro, bromo o yodo, en particular yodo, n = 1 ó 2 y R¹, R², R³ y R²⁰ son como se han definido anteriormente, por hidrogenación usando un procedimiento de hidrogenación adecuado tal como paladio o carbono en un disolvente adecuado tal como etanol.



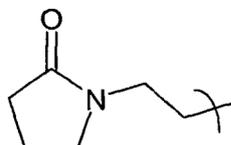
15 Los compuestos de fórmula (XXIX) en la que Y representa cloro, bromo o yodo, en particular yodo, n = 1 ó 2 y R¹, R², R³ y R²⁰ son como se han definido anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXIX) en la que n = 0 por tratamiento con un agente oxidante adecuado tal como Oxone en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o de una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y anisol a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

20 Los compuestos de fórmula (XXIX) en la que Y representa cloro, bromo o yodo, en particular yodo, R¹, R², R³ y R²⁰ son como se han definido anteriormente y n = 0 se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) en la que R¹, R² y R²⁰ son como se han definido anteriormente, Y representa cloro, bromo o yodo, especialmente yodo, y Z representa cloro, bromo o yodo, especialmente cloro, y un tiol de fórmula R³SH por calentamiento en un disolvente

25 adecuado tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona, a una temperatura adecuada tal como 60-150°C, por ejemplo a 100°C, en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico.

Procedimiento j

30 Como ejemplo particular de un procedimiento de interconversión, los compuestos de fórmula (I), en la que R³⁴ representa R³S(=O)_n- y en la que R³ representa:



35 y en la que R¹, R², R²⁰ y n son como se han definido anteriormente y R¹⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXVII) en el esquema 3, donde R¹, R² y R²⁰ son como se han definido anteriormente y Z representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, por tratamiento con un agente alquilante adecuado tal como 4-bromobutirato de etilo en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano a una temperatura adecuada tal como 120°C.

40 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como sustancia terapéutica activa en un mamífero tal como un ser humano. El compuesto o sal puede ser para uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las afecciones descritas en la presente memoria y/o para el uso en forma de un inhibidor de fosfodiesterasa, por ejemplo para el uso como inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4). "Tratamiento terapéutico" puede incluir tratamiento y/o profilaxis.

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

45 Se cree que los inhibidores de fosfodiesterasa 4 son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de diversas de

enfermedades, especialmente enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en mamíferos como seres humanos, por ejemplo: asma, bronquitis crónica, enfisema, dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica (estacionaria o perenne), rinitis vasomotora, pólipos nasales, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, conjuntivitis ocupacional, conjuntivitis infecciosa, síndromes eosinófilos, granuloma eosinófilo, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica y enfisema, choque séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome disneico agudo del adulto, esclerosis múltiple o deterioro de la memoria (incluyendo enfermedad de Alzheimer).

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

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

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

La composición farmacéutica puede ser para uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de los estados patológicos descritos en la presente memoria.

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

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

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

Una composición farmacéutica adecuada para administración oral que es un comprimido puede comprender uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables para la preparación de formulaciones en comprimidos. Los ejemplos de tales vehículos incluyen lactosa y celulosa. El comprimido también puede contener además o en lugar de lo ya mencionado uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo agentes aglutinantes, lubricantes como estearato de magnesio y/o disgregantes de comprimidos.

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

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

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

Las composiciones para administración nasal o inhalada se pueden formular convenientemente en forma de aerosoles, soluciones, suspensiones, gotas, geles o polvos secos.

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

Las formulaciones en aerosol, por ejemplo para administración inhalada, pueden comprender una solución o

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

Cuando la forma de dosificación comprende un dosificador de aerosol, contiene preferiblemente un propulsor a presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como clorofluorocarbono (CFC) o hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de CFC adecuados incluyen diclorodifluorometano, triclorofluorometano y diclorotetrafluoroetano. Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar forma de una bomba-atomizador.

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

En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación para la administración oral o parenteral contiene preferiblemente de 0,01 a 3000 mg, más preferiblemente de 0,5 a 1000 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculada en forma de la base libre. Cada unidad de dosificación para administración nasal o inhalada contiene preferiblemente de 0,001 a 50 mg, más preferiblemente de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculada en forma de la base libre.

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

Los compuestos, sales y/o composiciones de acuerdo con la invención también se pueden usar en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, un agonista del adrenergico β_2 , un antihistamínico, un agente antialérgico, un agente antiinflamatorio (incluyendo un esteroide), un agente anticolinérgico o un agente antiinfeccioso (por ejemplo antibióticos o antivirales).

De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto más, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con uno o más agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, un agonista del adrenergico β_2 , un antihistamínico, un agente antialérgico, un agente antiinflamatorio (incluyendo un esteroide), un agente anticolinérgico o un agente antiinfeccioso (por ejemplo antibióticos o antivirales).

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

Ejemplos de antihistamínicos incluyen metapirileno o loratadina.

Ejemplos de esteroides antiinflamatorios incluyen propionato de fluticasona y budesonida.

Ejemplos de compuestos anticolinérgicos que se pueden usar en combinación con un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en los documentos WO 03/011274 A2 y WO 02/069945 A2 / US 2002/0193393 A1 y US 2002/052312 A1. Por ejemplo, los agentes anticolinérgicos incluyen antagonistas muscarínicos de M3, tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio o bromuro de tiotropio.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con otros agentes antiinflamatorios tales como un corticoesteroide antiinflamatorio; o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) tal como un agonista de leucotrieno (por ejemplo montelukast), un inhibidor de iNOS, un inhibidor de triptasa, un inhibidor de elastasa, un antagonista de integrina beta-2, un agonista de adenosina a2a, un antagonista de quimioquina tal como un antagonista de CCR3, o un inhibidor de 5-lipoxigenasa; o un agente antiinfeccioso (por ejemplo un antibiótico o un antiviral). Para la administración oral se prefiere un inhibidor de iNOS. Los inhibidores de iNOS adecuados (inhibidores de óxido nítrico sintasa inducible) incluyen los descritos en los documentos WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 y WO 99/62875. Inhibidores de CCR3 adecuados incluyen los descritos en el documento WO 02/26722.

Las combinaciones indicadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para el uso en forma de una composición farmacéutica y de esta manera una composición farmacéutica que comprende una combinación como se ha definido anteriormente junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables representa un aspecto más de la invención.

- 5 Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas.

10 Todas las publicaciones, incluyendo pero sin quedar limitadas a las mismas, patentes y las solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente memoria como referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación individual está incorporada como referencia en la presente memoria en su totalidad.

Los diversos aspectos de la invención se describen a continuación haciendo referencia a los siguientes Procedimientos de Ensayo Biológico y Ejemplos. Estos Ejemplos son meramente ilustrativos y no se interpretarán como una limitación del alcance de la presente invención.

Procedimientos de ensayo biológicos

15 Procedimientos de ensayo primarios de PDE3, PDE4B, PDE4D, PDE5 y PDE6

La actividad de los compuestos puede medirse como se describe a continuación. Los compuestos preferidos de la invención son inhibidores selectivos de PDE4, es decir, inhiben PDE4 (por ejemplo, PDE4B y/o PDE4D) más fuertemente de lo que inhiben otras PDE tales como PDE3 y/o PDE5.

20 1. Fuentes y referencias bibliográficas de la enzima PDE.

La PDE4B recombinante humana, en particular la variante de unión 2B de la misma (HSPDE4B2B), se describe en el documento WO 94/20079 y también en M.M. McLaughlin et al., "A low km, rolipram-sensitive, cAMP-specific phosphodiesterase from human brain: cloning and expression of cDNA, biochemical characterisation of recombinant protein, and tissue distribution of mRNA", J. Biol. Chem., 1993, 268, 6470-6476. Por ejemplo, en el Ejemplo 1 del documento WO 94/20079, la PDE4B recombinante humana se describe como que se expresa en la cepa GL62 de levadura *Saccharomyces cerevisiae* con déficit de PDE, por ejemplo, después de la inducción por adición de 150 μ M de CuSO_4 y se describen 100.000 x g de fracciones de sobrenadante de lisados de células de levadura para uso en la recolección de la enzima PDE4B.

30 La PDE4D recombinante humana (HSPDE4D3A) se describe en P. A. Baecker et al., "Isolation of a cDNA encoding a human rolipram-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase (PDE IV_D)", Gene, 1994, 138, 253-256.

La PDE5 recombinante humana se describe en K. Loughney et al., "Isolation and characterisation of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase", Gene, 1998, 216, 139-147.

35 PDE3 se purificó a partir de aorta bovina. H. Coste y P. Grondin informaron de su presencia en el tejido en "Characterisation of a novel potent and specific inhibitor of type V phosphodiesterase", Biochem. Pharmacol., 1995, 50, 1577-1585.

40 PDE6 se purificó a partir de retina bovina. P. Catty y P. Deterre informaron de su presencia en este tejido en "Activation and solubilization of the retinal cGMP-specific phosphodiesterase by limited proteolysis", Eur. J. Biochem., 1991, 199, 263-269; A. Tar et al. en "Purification of bovine retinal cGMP phosphodiesterase", Methods in Enzymology, 1994, 238, 3-12; y/o D. Srivastava et al. en "Effects of magnesium on cyclic GMP hydrolysis by the bovine retinal rod cyclic GMP phosphodiesterase", Biochem. J., 1995, 308, 653-658.

2. Inhibición de la actividad de PDE3, PDE4B, PDE4D, PDE5 o PDE6: Ensayo de centelleo por proximidad (SPA) radiactivo

45 La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad catalítica en PDE4B o 4D (recombinante humana), PDE3 (de aorta bovina), PDE5 (recombinante humana) o PDE6 (de retina bovina) se determinó por el ensayo de centelleo por proximidad (SPA) en un formato de 96 pocillos. Los compuestos de ensayo (preferiblemente en forma de una solución en DMSO, por ejemplo 2 microlitros (μ l) de volumen) se preincubaron a temperatura ambiente en isoplacas Wallac (código 1450-514) con la enzima PDE en tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,5, MgCl_2 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, albúmina de suero bovino al 0,05% (p/v) durante 10-30 minutos. La concentración enzimática se ajustó de forma que no se produjo más de un 20% de hidrólisis del sustrato en los pocillos control sin el compuesto, durante la incubación. Para los ensayos de PDE3, PDE4B y PDE4D se añadió 3',5'-fosfato cíclico de [5',8-³H]adenosina (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK.559 o Amersham Biosciences UK Ltd, Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, Reino Unido) para dar 0,05 μ Ci por pocillo y ~10 nM de concentración final. Para los ensayos de PDE5 y PDE6 se añadió 3',5'-fosfato cíclico de [8-³H]guanosina (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK.392) para dar 0,05 μ Ci por pocillo y ~36 nM de concentración final. Se mezclaron placas, por ejemplo que contenían aproximadamente 100 μ l de volumen de mezcla de ensayo en un agitador orbital durante 5 minutos y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Para terminar el ensayo se añadieron (~1 mg por pocillo) perlas SPA de fosfodiesterasa (Amersham Pharmacia Biotech, código RPNQ 0150) suspendidas en tampón. Las placas se sellaron herméticamente, se agitaron y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 35 minutos a 1 hora para dejar sedimentar las perlas. El producto radiactivo unido se midió usando un contador de centelleo WALLAC TRILUX 1450 Microbeta. Para las curvas de inhibición, se ensayaron 10 concentraciones (por ejemplo 1,5 nM - 30 μ M) de cada compuesto; se ensayaron compuestos más potentes sobre intervalos inferiores de concentración (las

concentraciones de ensayo estaban generalmente entre 30 μM y 50 fM). Las curvas se analizaron usando ActivityBase y Xlfit (ID Business Solutions Limited, 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, Reino Unido). Los resultados se expresaron en valores pCl_{50} .

5 Como alternativa, se puede medir la actividad de los compuestos en el siguiente ensayo de polarización por fluorescencia (FP):

3. Inhibición de la actividad de PDE4B o PDE4D: Ensayo de polarización por fluorescencia (FP)

10 La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad catalítica en PDE4B (recombinante humana) y PDE4D (recombinante humana) se determinó por el ensayo de polarización por fluorescencia (FP) IMAP (Molecular Devices, código: R8062) en un formato de 384 pocillos. Los compuestos de ensayo (volumen pequeño, por ejemplo 0,5 μl , de solución en DMSO) se preincubaron a temperatura ambiente en placas de microvaloración de 384 pocillos negras (distribuidor: NUNC, código 262260) con la enzima PDE en tampón Tris-HCl 10 mM pH 7,2, MgCl_2 10 mM, albúmina de suero bovino al 0,1% (p/v), NaN_3 al 0,05% durante 10-30 minutos. El nivel enzimático se estableció de forma que la radiación fuera lineal a lo largo de la incubación.

15 Se añadió 3',5'-fosfato cíclico de fluorescein adenosina (Molecular Devices código: R7091) para dar ~40 nM de concentración final. Las placas se mezclaron en un agitador orbital durante 10 segundos y se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos. Para terminar el ensayo se añadió el reactivo de unión a IMAP (Molecular Devices código: R7207) (60 μl de un 1 en dilución 400 en tampón de unión del kit de suspensión madre). Las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. La relación de FP entre luz paralela y perpendicular se midió usando un lector de placas AnalystTM (de Molecular Devices Ltd.). Para las curvas de inhibición, se ensayaron 20 11 concentraciones (0,5 nM - 30 μM) de cada compuesto; se ensayaron compuestos más potentes sobre intervalos inferiores de concentración (las concentraciones de ensayo estaban generalmente entre 30 μM y 50 fM). Las curvas se analizaron usando ActivityBase y Xlfit (ID Business Solutions Limited). Los resultados se expresaron en valores pCl_{50} . Para un inhibidor de PDE4 dado, los valores de la inhibición de PDE4B (o PDE4D) medidos usando los ensayos SPA y FP pueden diferenciarse ligeramente. Sin embargo, en un análisis de regresión de 100 compuestos 25 de ensayo, se ha descubierto que los valores pCl_{50} de la inhibición medidos usando los ensayos SPA y FP generalmente concuerdan con las unidades 0,5 logarítmicas para PDE4B y PDE4D (coeficiente de regresión lineal 0,966 para PDE4B y 0,971 para PDE4D; David R- Mobbs y col, "Comparison of the IMAP Fluorescence Polarisation Assay with the Scintillation Proximity Assay for Phosphodiesterase Activity", póster presentado en 2003 Molecular Devices UK & Europe User Meeting, 2 de octubre de 2003, Down Hall, Harlow, Essex, Reino Unido).

30 Los ejemplos de compuestos de la invención descritos anteriormente inhiben la actividad catalítica en la enzima PDE4B (recombinante humana) con valores pCl_{50} en el intervalo de 6,0-11,7. Los datos biológicos obtenidos para algunos de los Ejemplos (actividad inhibidora de PDE4B y PDE5) son como se muestran a continuación:

Ejemplo N°	pCl_{50} medio de PDE4B	pCl_{50} medio de PDE5
27	8,4	4,8
70	7,3	5,0
92	7,7	<4,5
125	6,6	5,5
265	11,3	5,2
307	10,5	<4,6
309	10,1	<4,9
312	9,4	<4,5
369	9,5	5,1
380	11,4	<7,0
399	>11,6	5,6
400	11,0	<5,0
408	11,4	4,9
446	11,3	<4,5
457	11,0	<5,5
502	8,9	<5
546	10,7	4,7

4. Emesis:

5 Muchos inhibidores de PDE4 conocidos causan emesis y/o nauseas en mayor o menor medida (por ejemplo, véase Z. Huang et al., Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5, 432-438, véanse especialmente las páginas 433-434 y las referencias citadas en la presente memoria). Por lo tanto, sería preferible, aunque no esencial, que un compuesto inhibidor de PDE4 de la invención cause sólo efectos secundarios eméticos limitados o manejables. Los efectos secundarios eméticos pueden medirse, por ejemplo, por el potencial emetogénico del compuesto cuando se administra a hurones, por ejemplo uno puede medir el período de aparición, alcance, frecuencia y/o duración de los vómitos y/o del retorcimiento de dolor en hurones después de la administración oral o parenteral del compuesto. Véase por ejemplo A. Robichaud et al., "Emesis induced by inhibitors of PDE IV in the ferret" Neuropharmacology, 1999, 39, 289-297, errata Neuropharmacology 2001, 40, 465-465.

Ejemplos

En esta sección, "intermedios" representa la síntesis de compuestos intermedios destinados para uso en la síntesis de los "Ejemplos".

Abreviaturas usadas en la presente memoria:

- 15 HPLC cromatografía líquida de alta resolución
- RMN resonancia magnética nuclear
- CL/EM cromatografía líquida/espectroscopia de masas
- CCF cromatografía de capa fina
- 20 EFS columna de extracción de fase sólida. A menos que se especifique otra cosa, la fase sólida será gel de sílice. C18 EFS se refiere a columnas EFS de fase inversa (por ejemplo, columnas Varian Bond Elut C18). EFS de aminopropilo se refiere a una columna EFS de sílice con residuos de aminopropilo inmovilizados sobre la fase sólida (por ejemplo columnas IST Isolute™). Se cree que los compuestos aislados por EFS son bases libres.
- 25 SCX columna de extracción de fase sólida (EFS) con residuos de ácido bencenosulfónico inmovilizados sobre la fase sólida (por ejemplo columnas IST Isolute™). Cuando se eluye con amoniaco/metanol, se cree que los compuestos aislados por SCX son bases libres.

Detalles experimentales generalesCL/EM (Cromatografía Líquida/Espectroscopia de Masas)

Espectrómetro de masas Waters ZQ que funciona en modo de electronebulización de iones positivos, intervalo de masas de 100-1000 amu.

- 30 Longitud de onda de UV: 215-330 nm
- Columna: ID de 3,3 cm x 4,6 mm, 3 µm ABZ+PLUS
- Flujo: 3 ml/min
- Volumen de Inyección: 5 µl
- Disolvente A: acetonitrilo al 95% + ácido fórmico al 0,05%
- 35 Disolvente B: ácido fórmico al 0,1% + acetato amónico 10 mM
- Gradiente: Se usan mezclas de Disolvente A y Disolvente B de acuerdo con los siguientes perfiles de gradiente (expresados como % de Disolvente A en la mezcla): A al 0%/0,7 min, A al 0-100%/3,5 min, A al 100%/1,1 min, A al 100-0%/0,2 min.

Columna de HPLC preparativa automática dirigida a masas, condiciones y eluyente

- 40 Procedimiento A
- La columna preparativa usada fue una Supelcosil ABZplus (diámetro interno de 10 cm x 2,12 cm; tamaño de partícula 5 µm).
- Longitud de onda de detección de UV: 200-300 nm
- Flujo: 20 ml/min
- 45 Volumen de Inyección: 0,5 ml
- Disolvente A: ácido fórmico al 0,1%
- Disolvente B: acetonitrilo al 95% + ácido fórmico al 0,05%
- Sistemas de gradiente: se usan mezclas de Disolvente A y Disolvente B de acuerdo con una elección de 5 perfiles genéricos de gradiente (expresados como % de Disolvente B en la mezcla), que varían de un comienzo del 0 al 50%

del Disolvente B, finalizando todos al 100% del Disolvente B para garantizar la elución total.

Se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres, a menos que los grupos R¹ o R³ contengan restos básicos, en cuyo caso pueden formarse sales formiato.

Columna de HPLC preparativa automática dirigida a masas, condiciones y eluyente

5 Procedimiento B

La columna preparativa usada fue una Supelcosil ABZplus (diámetro interno de 10 cm x 2,12 cm; tamaño de partícula 5 µm).

Longitud de onda de detección de UV: 200-320 nm

Flujo: 20 ml/min

10 Volumen de Inyección: 0,5 ml

Disolvente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,1%

Disolvente B: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1%

15 Sistemas de gradiente: se usan mezclas de Disolvente A y Disolvente B de acuerdo con la elección de 5 perfiles genéricos de gradiente (expresados como % de Disolvente B en la mezcla), que varían de un comienzo del 0 al 50%, de Disolvente B, finalizando todos al 100% de Disolvente B para garantizar la elución total. Se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales trifluoroacetato.

Columna de HPLC preparativa automática dirigida a masas, condiciones y eluyente

Procedimiento C

20 Es idéntico al procedimiento A. Después de la purificación pero antes de la eliminación del disolvente al producto que contiene fracciones se añade un exceso (entre unas gotas y 0,5 ml) de ácido clorhídrico diluido.

Se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales clorhidrato.

Aislamiento del producto por filtración directamente de la mezcla de reacción

Se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento a partir de reacciones que implican el desplazamiento de un intermedio de 4-cloroquinolina con un amina de fórmula R¹R²NH son sales clorhidrato.

25 'Fritahidrófoba'

Se refiere a un medio de filtro Whatman PTFE (frita), tamaño de poro 5,0 µm, dispuesto en un tubo de polipropileno.

Cartucho Oasis

Se refiere a un cartucho de extracción de fase líquida HLB Oasis™.

Evaporación de las fracciones de producto después de la purificación

30 La referencia a cromatografía en columna, la purificación por EFS y HPLC preparativa incluyen evaporación hasta sequedad del producto que contiene las fracciones mediante un procedimiento apropiado.

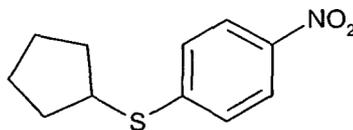
Soluciones de amoníaco acuoso

'Amoníaco 880' y 'amoníaco 0,880' se refieren a amoníaco acuoso concentrado (gravedad específica 0,880).

Intermedios y ejemplos

35 Todos los reactivos no detallados a continuación están disponibles comercialmente de suministradores establecidos tales como Sigma-Aldrich.

Intermedio 1. 1-(Ciclopentiltio)-4-nitrobenceno

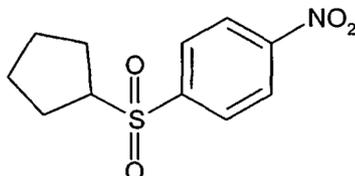


40 Se disolvió ciclopentanotiol (1,0 g) (disponible de Aldrich) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió carbonato potásico (1,35 g). Después de 5 min, se añadió 1-fluoro-4-nitrobenceno (1,38 g) (disponible de Aldrich) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se

lavó con hidróxido sódico acuoso 1 M (20 ml), agua (20 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (20 ml). La fase orgánica se separó y el disolvente se evaporó a vacío, dando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (0,7 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,12 (2H, m), 7,33 (2H, m), 3,75 (1H, m), 2,19 (2H, m), 1,87-1,62 (6H, m).

Intermedio 2. 1-(Ciclopentilsulfonyl)-4-nitrobenzoceno

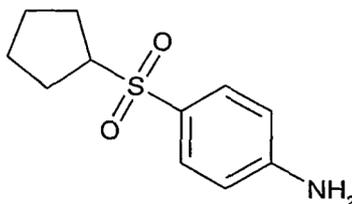


5

El Intermedio 1 (0,7 g) se disolvió en metanol (20 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de Oxone (1,93 g) en agua (20 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano, las fases se separaron (fría hidrófoba) y la fase orgánica se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que se cristalizó en reposo (0,79 g).

10 CL/EM R_t 3,05 min, m/z 273 [MNH_4^+]

Intermedio 3. 4-(Ciclopentilsulfonyl)anilina

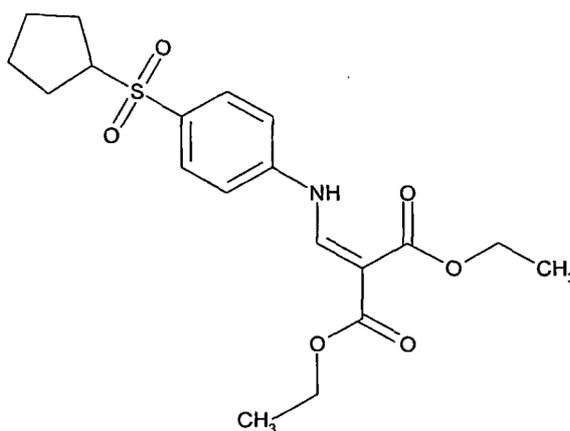


15

El Intermedio 2 (13,1 g) se disolvió en ácido acético (150 ml) y se sometió a hidrogenación sobre paladio en carbono activado (1,6 g) con agitación durante una noche. La mezcla se filtró con la ayuda de un filtro de Celite y el filtrado se evaporó, dando un aceite amarillo/verde. El aceite se recogió en metanol y se retiró un precipitado insoluble por filtración; el filtrado se evaporó a vacío, dando un sólido amarillo. La tritución con éter y la filtración dieron el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (8,1 g).

CL/EM R_t 2,5 min, m/z 243 [MNH_4^+]

Intermedio 4. ({[4-(Ciclopentilsulfonyl)fenil]amino}metiliden)propanodioato de dietilo



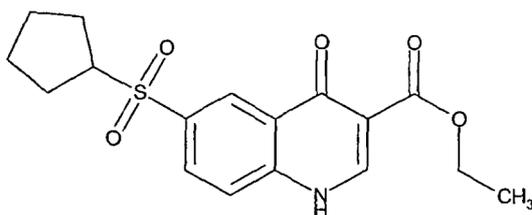
20

El Intermedio 3 (10,8 g) (Helvetica Chimica Acta 1983, 66 (4), 1046-52) y (etoximetil)malonato de dietilo (11,4 g) (disponible de Aldrich) se calentaron a 130°C durante 2 h. Después de enfriar, el aceite pardo se frotó alrededor del borde del matraz, lo que provocó que el aceite se solidificase. La tritución con metanol dio un sólido beige que se separó por filtración dando el compuesto del título (12,3 g). El filtrado se evaporó a vacío, dando un aceite pardo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/ciclohexano seguido de acetato de etilo al 10%/ciclohexano, dio un sólido naranja; la tritución con metanol y la filtración dieron el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,5 g; rendimiento total de 14,8 g).

25

CL/EM R_t 3,27 m/z 396 [MH^+]

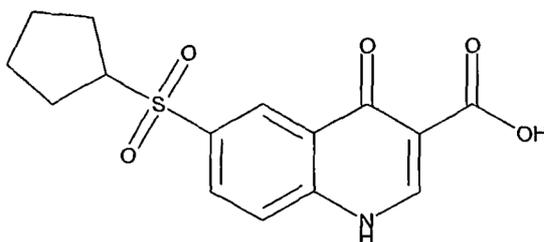
Intermedio 5. 6-(Ciclopentilsulfonyl)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo



El Intermedio 4 (14,7 g) se disolvió en difeniléter (150 mg) y la solución se calentó a 250°C durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con ciclohexano y el precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con más ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido beige (10,9 g).

5 CL/EM R_t 2,46 min *m/z* 350 [MH⁺]

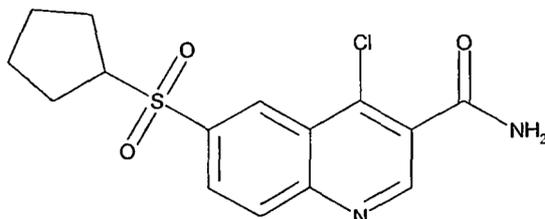
Intermedio 6. Ácido 6-(ciclopentilsulfonil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico



10 El Intermedio 5 (10,9 g) se disolvió en etanol (100 ml) e hidróxido sódico 2 M (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a entre pH 5 y pH 6 lo que provocó que se formase un precipitado. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío durante una noche, dando el compuesto del título en forma de un sólido beige (9,47 g).

CL/EM R_t 2,65 min *m/z* 322 [MH⁺]

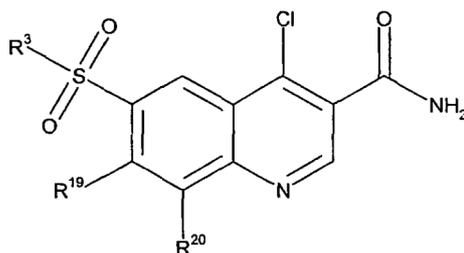
Intermedio 7. 4-Cloro-6-(ciclopentilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



15 El Intermedio 6 (1,43 g) se suspendió en cloruro de tionilo (20 ml) y se añadió *N,N*-dimetilformamida (5 gotas). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, el cloruro de tionilo se evaporó a vacío y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno. Al sólido amarillo se añadió gota a gota amoníaco 0,880 (25 ml) (precaución: exotermia) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, dando el compuesto del título (0,71 g).

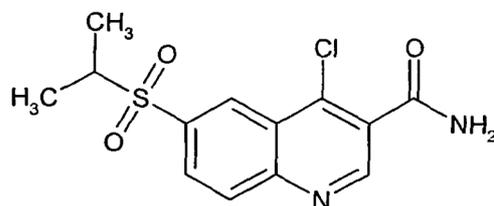
20 CL/EM R_t 2,47 min *m/z* 339 [MH⁺]

De forma similar, se prepararon los siguientes:



Intermedio N°	R ³ -	R ¹⁹ -	R ²⁰ -	Material de partida/fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
Intermedio 8	Ph-	H-	H-	4-(fenilsulfonyl)anilina / Maybridge	347	2,58
Intermedio 9	Me-	H-	H-	4-(metilsulfonyl)anilina / Salor	285	2,00
Intermedio 16	Ph-	H-	Me-	Intermedio 15	361	2,78
Intermedio 17	Me-	Me-	H-	1-fluoro-2-metil-4-nitrobenzoceno / Aldrich	299	2,19
Intermedio 95	'Bu-	H-	H-	4-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]anilina / Helvetica Chimica Acta (1983), 66 (4), 1046-52	327	2,40

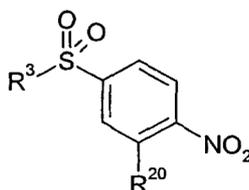
Intermedio 30. 4-Cloro-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-3-quinolincarboxamida



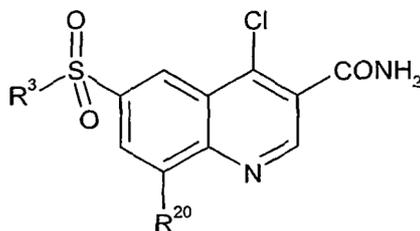
5 Este se preparó de la misma manera que el Intermedio 7 partiendo de 4-[(1-metiletil)sulfonyl]anilina (Helvetica Chimica Acta (1983), 66 (4), 1046-52).

EMCL R_t 2,27 min *m/z* 313 [MH⁺]

Los siguientes también se prepararon de la misma manera que el Intermedio 7, con la condición de que los intermedios de fórmula



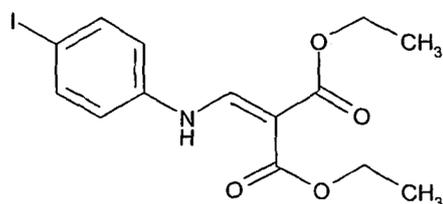
10 se prepararon a partir del 4-fluoronitrobenzoceno apropiado de una manera similar al Intermedio 15:



Intermedio N°	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Compuesto nitroarilo de partida / suministrador	Ácido sulfínico de partida / suministrador	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
Intermedio 31		H-	4-fluoronitrobenzoceno / Aldrich	4-(metiloxi)benzenosulfonato sódico / documento WO 9830566 A1	379	2,72

Intermedio 32		Me-	5-fluoro-2-nitrotolueno / Aldrich	4-(metiloxi)bencenosulfonato sódico / documento WO 9830566 A1	391	2,91
Intermedio 34		Me-	5-fluoro-2-nitrotolueno / Aldrich	4-metilbencenosulfonato sódico / Aldrich	375	2,93
Intermedio 33	MeSO ₂ ⁻	Me-	5-fluoro-2-nitrotolueno / Aldrich	Sal sódica del ácido metanosulfínico / Lancaster	299	2,12
Intermedio 50	MeSO ₂ ⁻	MeO-	4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno / Maybridge	Sal sódica del ácido metanosulfínico / Lancaster	315	1,99

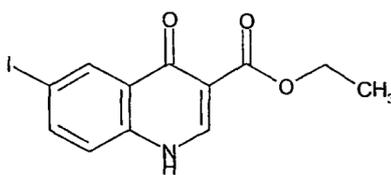
Intermedio 10. {{(4-Yodofenil)amino}metiliden}propanodioato de dietilo



67

- 5 Una mezcla de 4-yodoanilina (208 g) (disponible de Aldrich) y (etoximetil)malonato de dietilo (210 ml) (disponible de Aldrich) se calentó a aproximadamente 60°C, tras lo cual la mezcla solidificó. El calentamiento continuó a 100°C y después la mezcla se retiró del calentamiento y se disolvió. El calentamiento continuó a 100°C durante 1 h y el sólido se recogió, se lavó con ciclohexano (1 l) y etanol (2 x 500 ml) y se secó a vacío a 40°C durante una noche, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (356 g).
- 10 CL/EM R_t 3,56 *m/z* 390 [MH⁺]

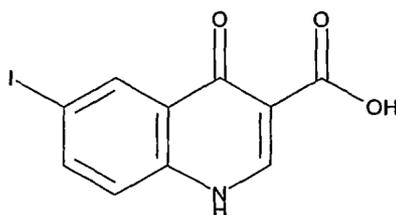
Intermedio 11. 6-Yodo-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxilato de etilo



- 15 Se calentó a temperatura de reflujo éter difenílico y se añadió gradualmente el Intermedio 10 bajo un condensador de aire. Una vez que se había añadido todo el reactivo, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min más. Después, la mezcla se enfrió y se añadió 2-metilpentano (200 ml). El sólido formado se recogió por filtración, dando el compuesto del título (24,6 g).

RMN de ¹H (DMSO) δ 8,58 (1H, s), 8,42 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 4,21 (2H, c), 1,28 (3H, t).

Intermedio 12. Ácido 6-yodo-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

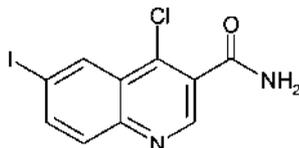


- 20 Se disolvió hidróxido sódico (9,8 g) en agua (61 ml) y se añadió etanol (30 ml). La solución resultante se añadió al

Intermedio 11 y la mezcla se calentó a reflujo durante 60 min con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido clorhídrico concentrado, dando un precipitado blanco. Después de agitar durante 16 h, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,15 g).

5 CL/EM R_t 3,01 min *m/z* 316 [MH⁺]

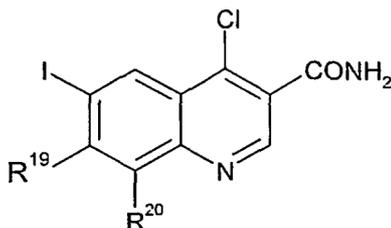
Intermedio 13. 4-Cloro-6-yodo-3-quinolincarboxamida



10 El Intermedio 12 (8,1 g) se añadió en porciones a cloruro de tionilo agitado (60 ml). Se añadió *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 1,75 h. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 ml). El sólido amarillo pálido resultante se añadió en porciones a amoniaco 0,880 agitado (250 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 60°C durante 16 h, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,94 g).

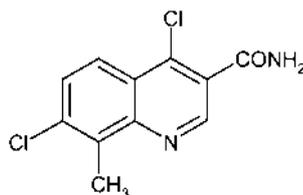
CL/EM R_t 2,72 min *m/z* 332 [MH⁺]

15 Los siguientes se prepararon de la misma manera que el Intermedio 13:



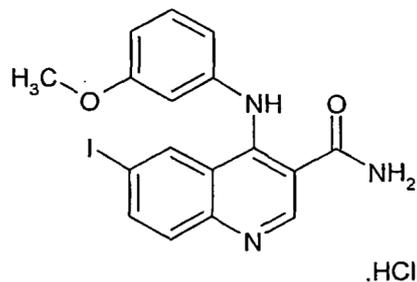
Intermedio N°	R ¹⁹ -	R ²⁰ -	Material de partida / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
Intermedio 48	H-	Me-	4-yodo-2-metil-anilina / Aldrich	347	3,06
Intermedio 49	H-	Cl-	2-cloro-4-yodoanilina / Avocado	367	2,99
Intermedio 72	H-	Et-	Intermedio 73	361	3,22
Intermedio 87	H-	F-	2-Fluoro-4-yodo-anilina / Aldrich	352	2,65
Intermedio 67	Cl-	H-	a partir de 3-cloro-4-yodoanilina / Aldrich	367	3,07

Intermedio 68. 4,7-Dicloro-8-metil-3-quinolincarboxamida



20 El Intermedio 68 se preparó a partir de 2-metil-3-cloroanilina (Aldrich) de manera similar al Intermedio 13.

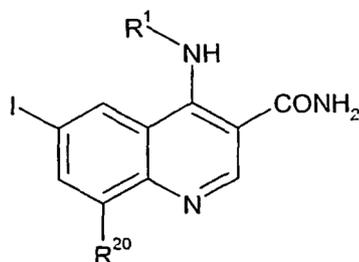
CL/EM R_t 3,0 min *m/z* 255 [MH⁺]

Intermedio 14. Clorhidrato de 6-yodo-4-([3-(metiloxi)fenil]amino)-3-quinolincarboxamida

5 El Intermedio 13 (5,0 g) se disolvió en etanol (60 ml), se añadió 3-metoxianilina (3,37 ml) (disponible de Aldrich) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con éter, dando el compuesto del título.

CL/EM R_t 2,59 min *m/z* 420 [MH⁺]

El siguiente se preparó de la misma manera que el Intermedio 14, usando acetonitrilo como disolvente:

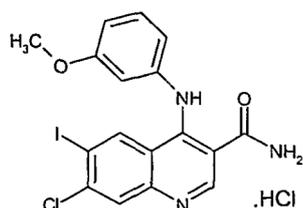


Intermedio N°	R ¹ NH-	R ²⁰ -	Material de partida	Amina / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
Intermedio 38 HCl		Cl-	Intermedio 49	3-metilanilina / Aldrich	438	3,56
Intermedio 35 HCl		Me-	Intermedio 48	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	452	2,78
Intermedio 36 HCl		Me-	Intermedio 48	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	446	2,81
Intermedio 39 HCl		Cl-	Intermedio 49	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	472	3,29
Intermedio 40 HCl		Cl-	Intermedio 49	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	466	3,35

Intermedio Nº	R ¹ NH-	R ²⁰ -	Material de partida	Amina / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
Intermedio 41 HCl		Cl-	Intermedio 49	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	449	3,19
Intermedio 42 HCl		Cl-	Intermedio 49	3-fluoroanilina / Aldrich	442	3,40
Intermedio 43 HCl		Cl-	Intermedio 49	clorhidrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina / Synthetic Communications (1996), 26 (13), 2443-2447	477	3,05
Intermedio 44 HCl		Me-	Intermedio 48	1-metil-1H-benzimidazol-6-amina / Heterocycles (1991), 32 (5), 1003-12	458	2,03
Intermedio 45 HCl		Me-	Intermedio 48	3-metoxianilina / Aldrich	434	2,75
Intermedio 46 HCl		Me-	Intermedio 48	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	429	2,93
Intermedio 61 HCl		Me-	Intermedio 48	3-fluoroanilina / Aldrich	422	3,02
Intermedio 74 HCl		Et-	Intermedio 72	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	466	2,92
Intermedio 75 HCl		Et-	Intermedio 72	3-fluoroanilina / Aldrich	436	3,24
Intermedio 76 HCl		Et-	Intermedio 72	3-cloroanilina / Aldrich	452	3,44
Intermedio 77 HCl		Et-	Intermedio 72	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	443	3,12
Intermedio 78 HCl		Et-	Intermedio 72	3-metil-anilina / Aldrich	432	3,15

Intermedio N°	R ¹ NH-	R ²⁰ -	Material de partida	Amina / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
Intermedio 79 HCl		Et-	Intermedio 72	clorhidrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina / Synthetic Communications (1996), 26 (13), 2443-2447	472	2,8
Intermedio 80 HCl		Et-	Intermedio 72	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17 (6), 1333-5	460	2,97
Intermedio 88 HCl		F-	Intermedio 87	bromhidrato de 2,3-dihidro-benzofuran-4-amina / Journal of Heterocyclic Chemistry (1980)	450	3,06
Intermedio 89 HCl		F-	Intermedio 87	3-fluoroanilina / Aldrich	426	3,11
Intermedio 90 HCl		F-	Intermedio 87	3-cloroanilina / Aldrich	442	3,19
Intermedio 91 HCl		F-	Intermedio 87	3-metilanilina / Aldrich	422	3,15
Intermedio 92 HCl		F-	Intermedio 87	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	433	2,88
Intermedio 93 HCl		F-	Intermedio 87	clorhidrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina / Synthetic Communications (1996), 26 (13), 2443-2447	462	2,87
Intermedio 94 HCl		F-	Intermedio 87	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	456	3,11
(a) Forma de sal: HCl = clorhidrato						

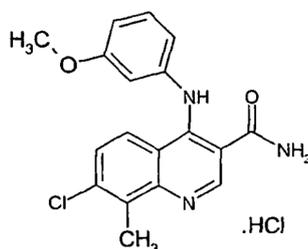
Intermedio 63. Clorhidrato de 7-cloro-6-yodo-4-([3-(metoxi)fenil]amino)-3-quinolincarboxamida



El Intermedio 63 se preparó a partir del Intermedio 67 de una manera similar al Intermedio 14, usando acetonitrilo como disolvente.

CL/EM R_t 3,15 min *m/z* 452 [MH⁺]

Intermedio 66. Clorhidrato de 7-cloro-8-metil-4-([3-(metiloxi)fenil]amino)-3-quinolincarboxamida

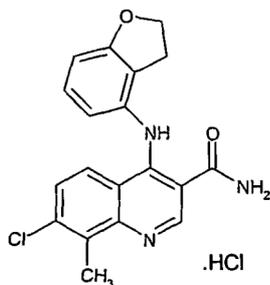


5

El Intermedio 66 se preparó a partir del Intermedio 68 usando 3-metoxianilina de una manera similar al Intermedio 14.

CL/EM R_t 2,80 min *m/z* 342 [MH⁺]

Intermedio 104. Clorhidrato de 7-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-3-quinolincarboxamida

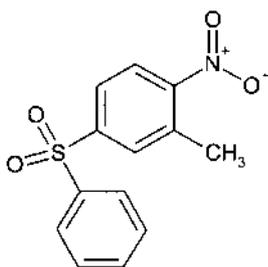


10

El Intermedio 104 se preparó a partir del Intermedio 68 usando 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina de una manera similar al Intermedio 14, usando acetonitrilo como disolvente.

CL/EM R_t 2,80 min *m/z* 354 [MH⁺]

Intermedio 15. 3-Metil-4-nitrofenil fenil sulfona

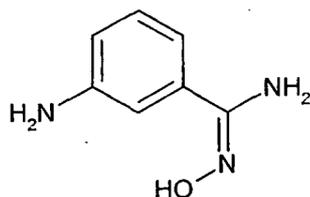


15

Se calentaron 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzono (2,6 g) (disponible de Aldrich) y bencenosulfonato sódico (3,0 g) (disponible de Aldrich) en *N,N*-dimetilacetamida (40 ml) a 50°C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró, el filtrado se recogió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró con ciclohexano y el precipitado resultante se recogió por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,5 g).

20 CL/EM R_t 3,22 min *m/z* 295 [MNH₄⁺]

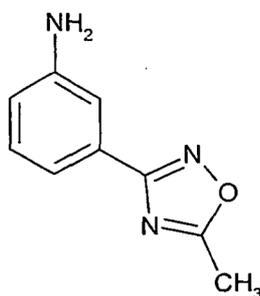
Intermedio 18. 3-Amino-*N*-hidroxibencenocarboximidamida



5 A una solución agitada de 3-aminobenzonitrilo (4,0 g) (disponible de Aldrich) en etanol (100 ml) se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (4,7 g) y carbonato potásico (14,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró con la ayuda de un filtro 'hyflo', el residuo se lavó con etanol y los filtrados se concentraron a vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (5,3 g).

CCF SiO₂ (acetato de etilo) R_f = 0,34

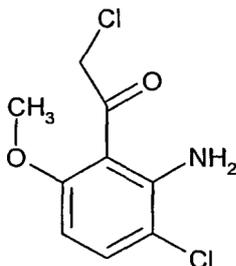
Intermedio 19. 3-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina



10 A una solución del Intermedio 18 (5,3 g) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se añadieron tamices moleculares de 4Å, seguido de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral; 1,5 g) y la mezcla se calentó a 65°C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de metilo (2,8 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a 20°C, la mezcla se añadió a agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,0 g).

CCF SiO₂ (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,22

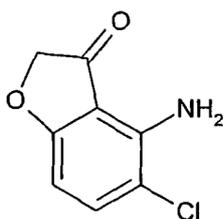
Intermedio 20. 1-[2-Amino-3-cloro-6-(metiloxi)fenil]-2-cloroetanova



20 Se añadió tricloruro de boro (25 g) a diclorometano seco (250 ml) a 0°C y la solución resultante se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-5-(metiloxi)anilina (30,6 g) (disponible de Pfaltz Bauer) en diclorometano (100 ml) durante 15 min, dando una mezcla roja oscura/negra que se agitó durante 20 min a 0°C. Se añadió cloroacetoneitrilo (29,5 ml), seguido de la adición en porciones de cloruro de aluminio (28,4 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió en un baño de agua/hielo y se añadió ácido clorhídrico 2 M, seguido de ácido clorhídrico 5 M (200 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después se calentó a 80°C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, dando el cromatografía sobre gel de sílice en forma de un sólido caqui oscuro (57,8 g).

CCF SiO₂ (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,52

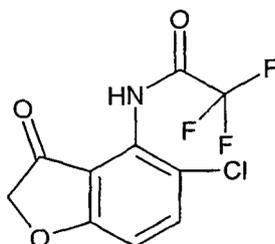
30 **Intermedio 21.** 4-Amino-5-cloro-1-benzofuran-3(2H)-ona



5 A una solución agitada de cloruro de aluminio (77,6 g) en diclorometano seco (30 ml) se añadió gota a gota una solución del Intermedio 20 (45 g) en diclorometano (250 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se descompuso mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 M, después se añadieron metanol y diclorometano y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en metanol en ebullición y se añadió un exceso de trietilamina. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se absorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 20% al 50% en ciclohexano dio el compuesto del título en forma de un sólido naranja/pardo (46,9 g).

CCF SiO₂ (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,66

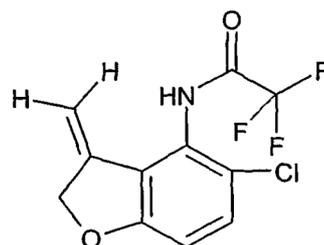
Intermedio 22. *N*-(5-Cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



15 A una solución agitada del Intermedio 21 (2 g) en diclorometano (35 ml) a 0°C se añadieron trietilamina (2,1 ml) y anhídrido trifluoroacético (2,1 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó mediante la adición gota a gota de agua, la fase orgánica se lavó con agua y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en ciclohexano, dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo brillante/naranja (1,0 g).

CCF SiO₂ (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,69

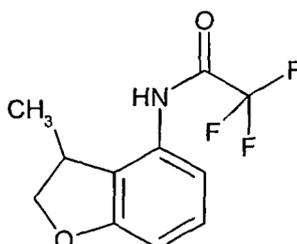
Intermedio 23. *N*-(5-Cloro-3-metiliden-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



25 A una mezcla de *tert*-butóxido potásico (2,0 g) en yoduro de metiltrifenilfosfonio (7,1 g) se añadió tolueno seco (70 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una solución del Intermedio 22 (1,0 g) en tolueno (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución saturada de cloruro amónico. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío, dando un aceite pardo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en ciclohexano, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (0,5 g).

CCF SiO₂ (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,50

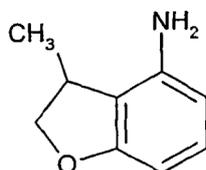
Intermedio 24. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(3-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)acetamida



5 Una solución del Intermedio 23 (0,10 g) en etanol (20 ml) se añadió a paladio al 10% sobre carbón (0,20 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 20 h. La mezcla se filtró con la ayuda de un filtro 'hyflo', se lavó con etanol y el disolvente se eliminó a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,092 g).

CCF SiO₂ (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,53

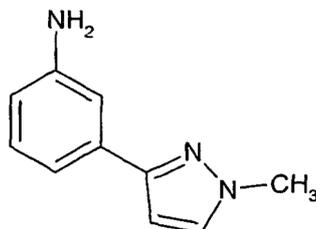
Intermedio 25. 3-Metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina



10 A una solución agitada del Intermedio 24 (0,087 g) en 2:2:1 de tetrahidrofurano:metanol:agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (0,149 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 47 h y después a 60°C durante 2,5 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,049 g).

CCF SiO₂ (acetato de etilo al 30% en ciclohexano) R_f = 0,69

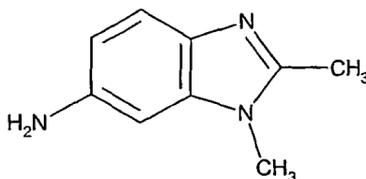
15 **Intermedio 26.** 3-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)anilina



20 Una solución de 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina (1,0 g) (disponible de Maybridge) en etanol (20 ml) se añadió a una suspensión hidrogenada previamente de paladio al 5% sobre carbono (0,5 g) en etanol (40 ml). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró con la ayuda de un filtro 'hyflo' y la capa del filtro se lavó con etanol (50 ml). El filtrado combinado se evaporó a vacío, dando una goma parda. Esta goma se trató con una solución 2 M de carbonato sódico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml); la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter dietílico, dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (0,5 g).

25 CCF SiO₂ (éter dietílico) R_f = 0,28

Intermedio 27. 1,2-Dimetil-1H-benzimidazol-6-amina

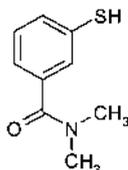


30 A una solución agitada de cloruro de estaño (II) (4,7 g) en ácido clorhídrico concentrado (15 ml) se añadió 1,2-dimetil-6-nitro-1H-benzimidazol (1 g) (J. Chem. Soc., 1931, 1143-1153) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se vertió en hielo y cloroformo y se hizo básica a pH 10 mediante la adición de una solución

10 M de hidróxido sódico. La mezcla se extrajo varias veces con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a vacío, dando un sólido pardo. Éste se cristalizó en etanol, dando el compuesto del título.

CCF SiO₂ (90:10:1 de diclorometano:metanol:amoniac 880) R_f 0,75.

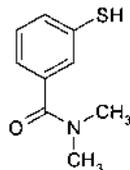
5 **Intermedio 28.** 3-Mercapto-*N,N*-dimetilbenzamida



10 Se añadió yodo (1 g) a una solución agitada de cloruro de 3-[(dimetilamino)carbonil]bencenosulfonilo (2 g) Borthwick et al., J. Med. Chem. 2002, 45 (1), 1-18) y trifetilfosfina (8,4 g) en 1,4-dioxano a 0°C. La mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución de sulfito sódico (50 ml), se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml) y se lavó con una solución 2 N de hidróxido sódico (2 x 40 ml). Los extractos alcalinos se acidificaron y se extrajeron de nuevo en diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos se lavaron con agua (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,1 g).

CL/EM R_t 2,32 min, *m/z* 182 [MH⁺]

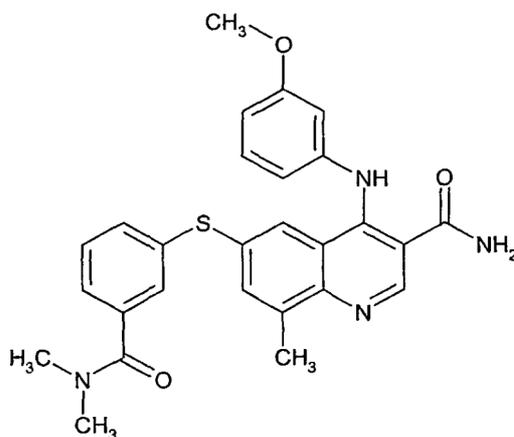
Intermedio 28. 3-Mercapto-*N,N*-dimetilbenzamida (síntesis alternativa)



15 Una solución de 3,3'-ditiobis(*N,N*-dimetilbenzamida) (Ger. Offen. (1978), DE 2821410) (54,2 g) en 1,4-dioxano (400 ml) y agua (100 ml) se calentó a 35°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado. Se le añadió en porciones trifetilfosfina (55 g) durante 25 min manteniendo la temperatura por debajo de 42°C y después la mezcla se agitó a 40°C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a aproximadamente 200 ml y se repartió entre una solución acosa 2 N de hidróxido sódico (250 ml) y acetato de etilo (500 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (2 x 300 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Los extractos orgánicos de la fase acuosa ácida se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó, dejando un sólido. El sólido se disolvió en acetato de etilo caliente (100 ml) y a la solución caliente se añadió petrol 40-60 (160 ml). La solución se dejó enfriar y el sólido resultante se separó por filtración, se lavó y se secó, dando el compuesto del título (28,4 g).

CL/EM R_t 2,24 min *m/z* 182 [MH⁺]

Intermedio 29. 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}tio)-4-[(3-metoxifenil)amino]-8-metilquinolin-3-carboxamida

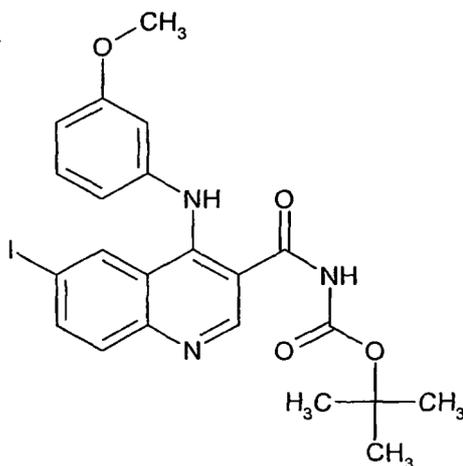


30 Una mezcla agitada del Intermedio 45 (0,5 g), del Intermedio 28 (0,392 g), yoduro de cobre (0,03 g) y carbonato potásico (0,38 g) en 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (7 ml) se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla se

enfrió, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 40 ml). Los extractos se lavaron con agua (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El aceite residual se trituró con acetato de etilo (10 ml), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,263 mmol).

CL/EM R_t 2,67 min m/z 487 [MH^+]

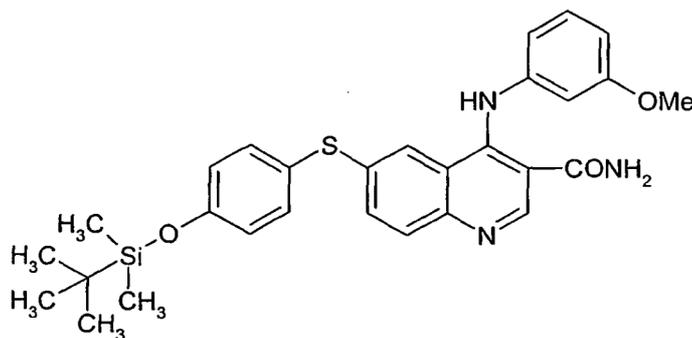
5 **Intermedio 37.** [(6-Yodo-4-{3-(metiloxi)fenil}amino)-3-quinolin]carbonil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



10 A una suspensión agitada del Intermedio 14 (6,93 g) en diclorometano (170 ml) se añadió *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (2,42 g) seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (18 g) (Aldrich). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, después se inactivó mediante la adición de ácido cítrico acuoso (200 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se trituró en éter dietílico, dando un sólido amarillo que se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (3 x 15 ml) y se secó a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (6,6 g).

15 CL/EM R_t 3,59 min m/z 520 [MH^+]

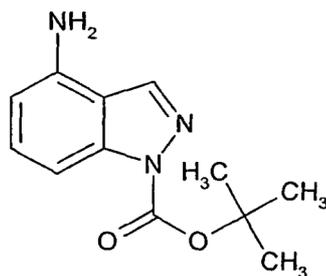
Intermedio 47. 6-[4-{*tert*-Butil(dimetil)silil}oxi]fenil]tio]-4-[(3-metoxifenil)amino]quinolin-3-carboxamida



20 Una mezcla agitada del Intermedio 37 (0,8 g) y 4-{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi]bencenotiol (0,74 g, documento EP465802A1), con (oxidi-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina) (0,05 g), *tert*-butóxido potásico (0,26 g) y *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,08 g) en tolueno (30 ml) se calentó a 106°C durante 18 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con una solución de carbonato sódico (30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/éter dietílico (7:3) como eluyente. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (0,38 g).

25 CL/EM R_t 3,9 min m/z 532 [MH^+]

Intermedio 51. 4-Amino-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



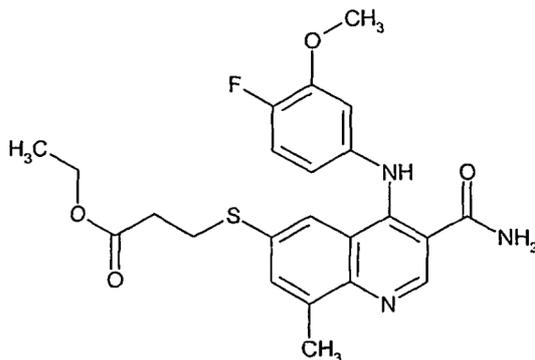
5 A una solución de 4-nitro-1H-indazol (1,57 g, Journal of Heterocyclic Chemistry 1979, 16 (8), 1599-603) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,33 g) en acetonitrilo (30 ml) se añadió *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (0,059 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se concentró a vacío, dejando un sólido pardo que se purificó por EFS, eluyendo secuencialmente con diclorometano y éter dietílico, dando 4-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido amarillo (1,9 g).

CL/EM R_t 3,26 min *m/z* 263 [MH⁺]

10 El 4-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,2 g) se disolvió en etanol (150 ml) y se agitó con paladio al 10% sobre carbono (0,24 g) en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera de presión) durante 18 h. La solución se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo-naranja (1,03 g).

CL/EM R_t 2,36 min *m/z* 234 [MH⁺]

Intermedio 52. 3-[(3-(Aminocarbonil)-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-quinolinil)tio]propanoato de etilo

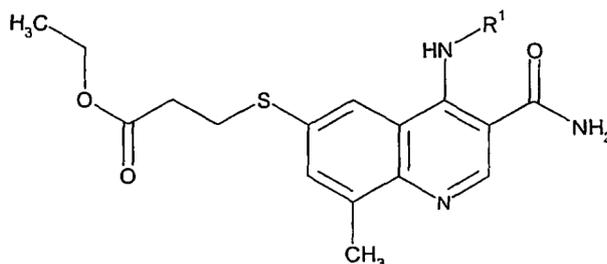


15 Una mezcla que contenía el intermedio 35 (1,4 g), 3-mercaptopropionato de etilo (0,74 g, disponible en Aldrich), *tert*-butóxido potásico (0,64 g), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,26 g) y (oxido-2,1-fenilen)*bis*(difenilfosfina) (0,15 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 18 h. Los disolventes se concentraron a vacío y el residuo se disolvió en metanol. Este se purificó por cromatografía sobre una columna EFS eluyendo con metanol y una solución de amoníaco en metanol, dando el compuesto del título en forma de una espuma parda (1,06 g).

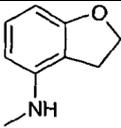
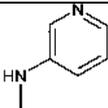
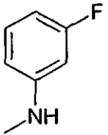
20

CL/EM R_t 2,69 min *m/z* 458 [MH⁺]

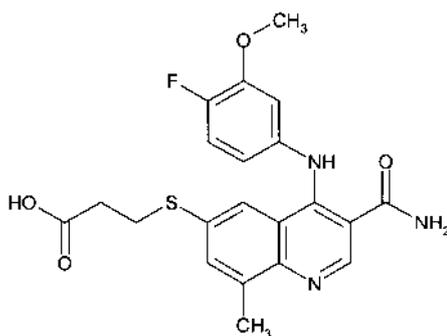
De forma similar, se prepararon los siguientes:



25

Intermedio Nº	R ¹ NH-	Material de partida	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
Intermedio 57		Intermedio 36	452	2,67
Intermedio 58		Intermedio 62	411	2,36
Intermedio 103		Intermedio 61	428	2,86

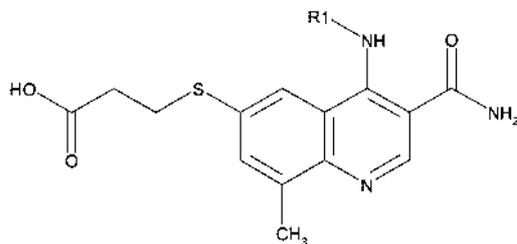
Intermedio 53. Ácido 3-[(3-(aminocarbonil)-4-[(4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino)-8-metil-6-quinolin]tio]propanoico



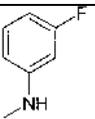
- 5 Una solución del Intermedio 52 (0,95 g) en etanol (10 ml) se trató con hidróxido sódico 2 M (10 ml) y la solución resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico 2M a pH 4. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido naranja (0,8 g).

CL/EM R_t 2,3 min *m/z* 430 [MH⁺]

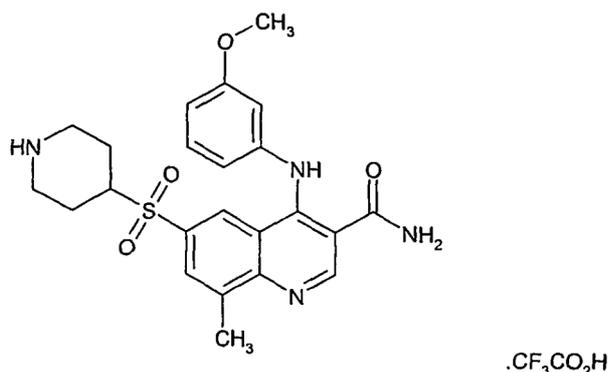
De forma similar, se prepararon los siguientes:



10

Intermedio Nº	R ¹ NH-	Material de partida	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
Intermedio 59		Intermedio 103	400	2,39

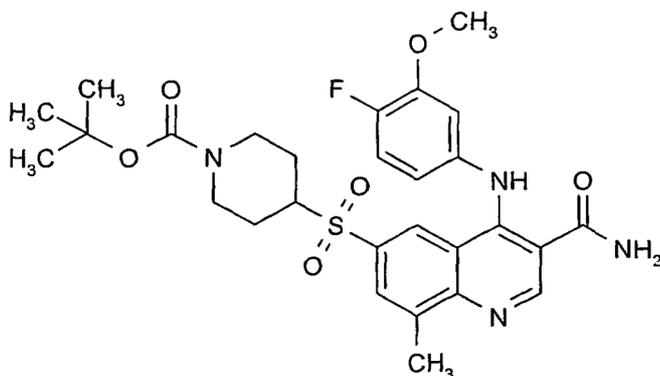
Intermedio 60		Intermedio 58	383	2,10
---------------	---	---------------	-----	------

Intermedio 54. Trifluoroacetato de 4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(4-piperidinilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

5 A una mezcla que contenía el Ejemplo 337 (0,64 g) en anisol (9 ml) se añadió una solución de ácido trifluoroacético al 95% en agua (16 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se coevaporó con tolueno (2 x 20 ml), se trituroó con acetato de etilo y se filtró, dando un sólido amarillo. Este residuo se trituroó de nuevo con acetato de etilo y se filtró, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,570 g).

CL/EM R_t 1,94 min *m/z* 455 [MH⁺]

10 **Intermedio 55.** 4-[[3-(Aminocarbonil)-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-quinolinil]sulfonil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



15 A una solución del Intermedio 35 (1,0 g) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron 4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,89 g, documento US5317025A), *tert*-butóxido potásico (0,46 g), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,19 g) y (oxidi-2,1-fenil)bis(difenilfosfina) (0,11 g). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 h, se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por EFS (eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 5% en cloroformo), dando el intermedio

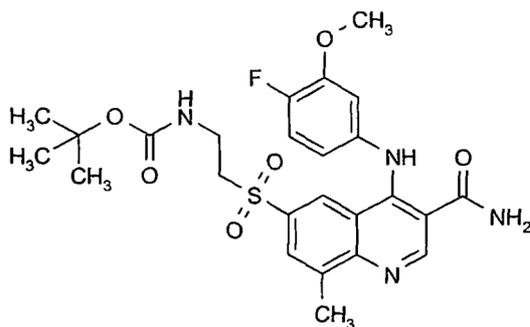
20 4-[[3-(aminocarbonil)-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-quinolinil]tio]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido amarillo (1,1 g). Este sulfuro se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) y se añadió en porciones Oxone (5,15 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó mediante la adición de una solución 1 m de sulfito sódico (500 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo (2 x 200 ml) y las fases orgánicas se lavaron con una solución al 10% de cloruro de litio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,71 g) después

25 de la trituración con éter.

CL/EM R_t 3,04 min *m/z* 573 [MH⁺]

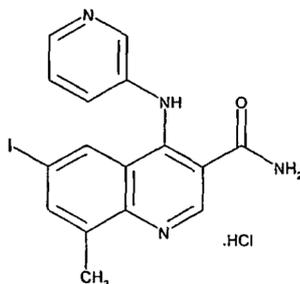
Se preparó de forma similar a partir del Intermedio 35 y (2-mercaptoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (disponible de Aldrich):

Intermedio 56. {2-[(3-(Aminocarbonil)-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-quinolin)sulfonil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



CL/EM R_t 2,79 min *m/z* 533 [MH⁺]

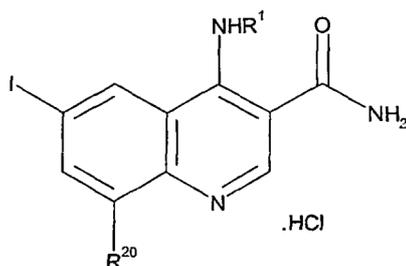
5 **Intermedio 62.** Clorhidrato de 6-yodo-8-metil-4-(3-piridinilamino)-3-quinolincarboxamida



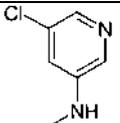
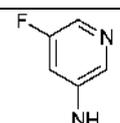
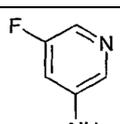
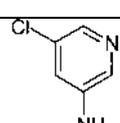
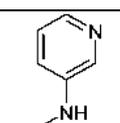
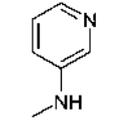
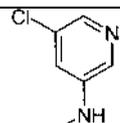
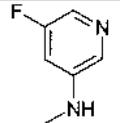
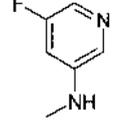
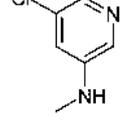
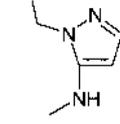
10 A una solución del Intermedio 48 (1,1 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se añadieron 3-aminopiridina (0,8 g, disponible en Aldrich) y clorhidrato de piridina (0,7 g, disponible en Aldrich). La mezcla se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 días. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se trituroó con metanol y el precipitado se separó por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo (0,9 g).

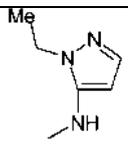
CL/EM R_t 2,32 min *m/z* 405 [MH⁺]

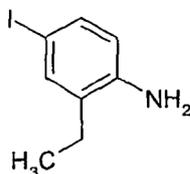
De forma similar se prepararon los siguientes:



Intermedio N ^o (a) (b)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	Material de partida	Amina / suministrador	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
Intermedio 81 HCl		Et-	Intermedio 72	3-piridinamina / Aldrich	419	2,52

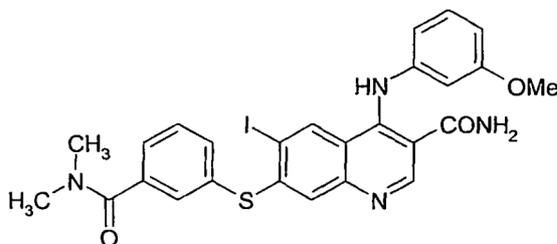
Intermedio N° (a) (b)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	Material de partida	Amina / suministrador	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
Intermedio 82 HCl		Et-	Intermedio 72	5-cloro-3- piridinamina / Synchem OHG	453	3,19
Intermedio 83 HCl		Et-	Intermedio 72	5-fluoro-3- piridinamina / Synchem OHG	437	2,93
Intermedio 84 HCl		F-	Intermedio 87	5-fluoro-3- piridinamina / Synchem OHG	427	2,6
Intermedio 85 HCl		F-	Intermedio 87	5-cloro-3- piridinamina / Synchem OHG	443	2,88
Intermedio 86 HCl		F-	Intermedio 87	3-piridinamina / Aldrich	409	2,27
96 HCl		Cl-	Intermedio 49	3-piridinamina / Aldrich	425	2,52
97 HCl		Me-	Intermedio 48	5-cloro-3- piridinamina / Synchem OHG	439	2,95
98 HCl		Me-	Intermedio 48	5-fluoro-3- piridinamina / Synchem OHG	423	2,65
99 HCl		Cl-	Intermedio 49	5-fluoro-3- piridinamina / Synchem OHG	443	2,91
100 HCl		Cl-	Intermedio 49	5-cloro-3- piridinamina / Synchem OHG	459	2,94
101 HCl		Me-	Intermedio 48	1-etil-1H-pirazol-5- amina / Aldrich	422	2,58

Intermedio N° (a) (b)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	Material de partida	Amina / suministrador	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
102 HCl		Cl-	Intermedio 49	1-etil-1H-pirazol-5- amina / Aldrich	442	2,86
(a)	Forma de sal HCl = clorhidrato					
(b)	Todos los productos aislados por trituración con acetonitrilo y filtración.					

Intermedio 73: 2-Etil-4-yodoanilina

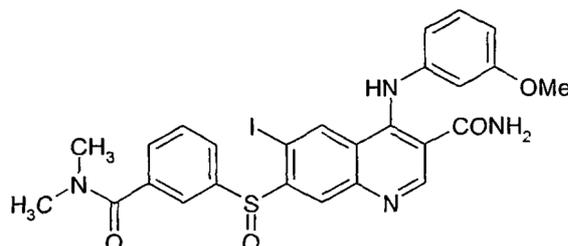
5 A una solución agitada de 2-etilanilina (1,88 g, disponible en Aldrich) y acetato sódico (1,27 g) en ácido acético (20 ml) se añadió monoclóridato de yodo (1 ml, disponible en Aldrich). La mezcla se agitó a 20°C durante 90 min y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se secó usando una fibra hidrófoba y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por EFS C18 eluyendo con acetonitrilo al 20% en agua dio el compuesto del título en forma de un sólido púrpura (0,402 g).

10 CL/EM R_t 3,23 min, *m/z* 248 [MH⁺]

Intermedio 64. 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}tio)-6-yodo-4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-3-quinolincarboxamida

15 Una mezcla agitada del Intermedio 63 (0,4 g), Intermedio 28 (0,16 g) y carbonato potásico (0,38 g) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (10 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se añadió una porción más del Intermedio 28 (0,07 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 23 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (8100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 70 ml) y salmuera (70 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol seguido de HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (0,12 g).

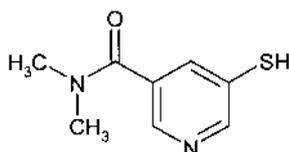
20 CL/EM R_t 2,94 min, *m/z* 599 [MH⁺]

Intermedio 65. 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfinil)-6-yodo-4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-3-quinolincarboxamida

- 5 Se añadió en porciones Oxone (0,5 g) a una solución agitada del Intermedio 64 (0,12 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 21 h. Se añadió más Oxone (0,5 g) y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con una solución de sulfito sódico (1,5 g) en agua (15 ml), se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,15 g).

CL/EM R_t 2,70 min, m/z 615 $[MH^+]$

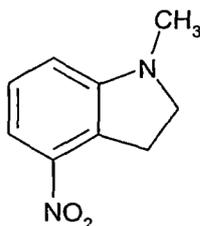
Intermedio 69: 5-Mercapto-*N,N*-dimetil-3-piridincarboxamida



- 10 Se añadió tiometóxido sódico (3 g) a una solución agitada de 5-bromo-*N,N*-dimetil-3-piridincarboxamida (2,5 g, documento WO2000055168) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) y la suspensión se agitó a 100°C durante 4 h. El disolvente se concentró a vacío, el residuo se disolvió en hidróxido sódico 2 M (35 ml) y agua (50 ml) y la solución se lavó con cloroformo (4 x 75 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH 4 y se extrajo con cloroformo (5 x 80 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja (1,8 g).

CL/EM R_t 0,96 min, m/z 183 $[MH^+]$

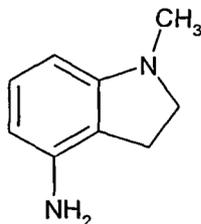
Intermedio 70: 1-Metil-4-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indol



- 20 A una solución agitada de 1-metil-4-nitro-1*H*-indol (3,8 g, Organic Process Research and Development 2001 5 (6) 604) y complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 86,3 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió, gota a gota, ácido trifluoroacético (88 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se añadió cuidadosamente a una solución 2 M de carbonato sódico (750 ml) durante 20 min y después se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (9:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido rojo (1,97 g).

CCF SiO₂ (hexano: acetato de etilo (4:1)) R_f = 0,61

Intermedio 71: 1-Metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-amina



- 30 Una solución del Intermedio 70 (0,50 g) en etanol (30 ml) se añadió a paladio al 10% sobre carbono (0,050 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 20 min. La mezcla se filtró con la ayuda de un filtro 'hyflo' y el disolvente se eliminó a vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite pardo (0,405 g).

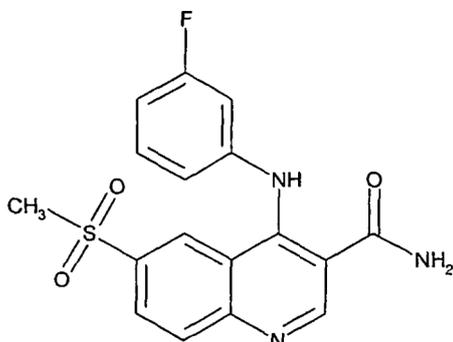
CCF SiO₂ (hexano:acetato de etilo (4:1)) R_f = 0,25

Ejemplos

- 35 Los detalles experimentales para la preparación de los Ejemplos representativos se dan en su totalidad a continuación. Los detalles de sumario para otros Ejemplos preparados por procedimientos análogos se dan en las

tablas adjuntas.

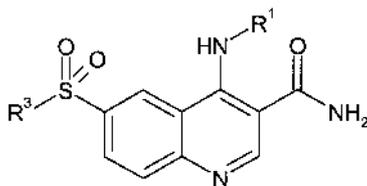
Ejemplo 10. 4-[(3-Fluorofenil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



- 5 El Intermedio 9 (0,014 g) se suspendió en acetonitrilo (3 ml), se añadió 3-fluoroanilina (0,0056 g, disponible en Aldrich) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un frigorífico durante 2 h, se filtró y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título (0,011 g).

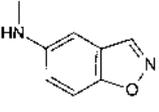
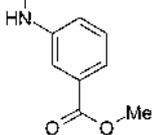
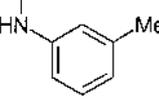
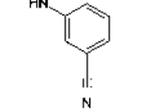
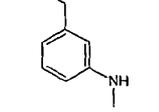
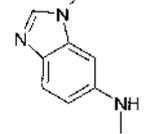
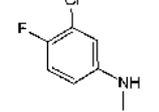
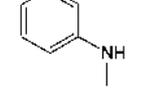
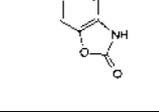
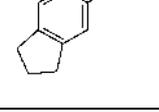
CL/EM R_t 1,95 min, m/z 359 [MH⁺]

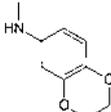
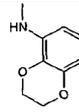
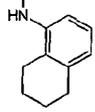
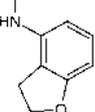
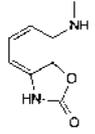
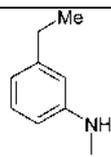
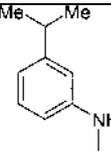
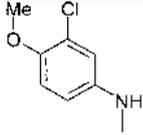
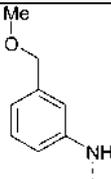
Se prepararon de forma similar los siguientes:



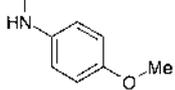
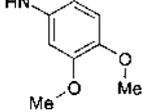
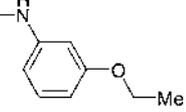
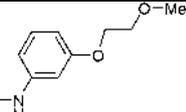
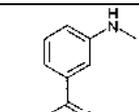
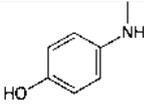
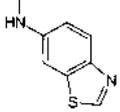
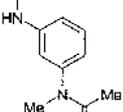
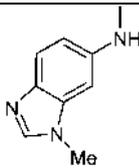
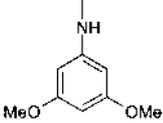
10

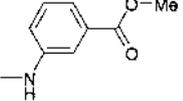
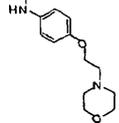
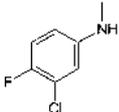
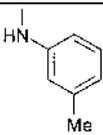
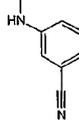
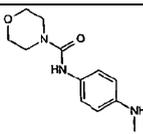
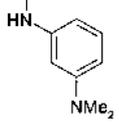
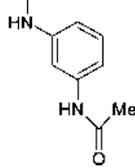
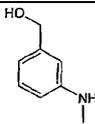
Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
1 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(l)	399	1,9
2 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	3-amino-N-metilacetanilida / Síntesis de Merlin	(l)	413	1,89
3 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	clorhidrato de N,N-dimetilbenceno-1,3-diamina / Aldrich	(l)	385	1,83
4 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	3,5-dimetoxianilina / Aldrich	(l)	402	2,05

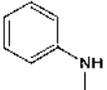
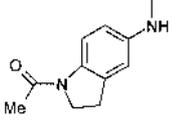
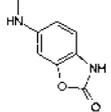
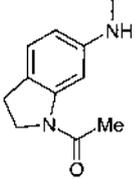
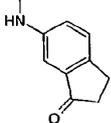
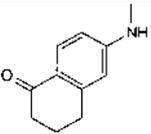
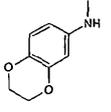
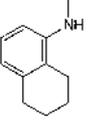
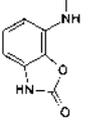
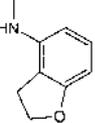
Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ ⁻	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
5 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	1,2-benzisoxazol-5-amina / Key organics Ltd (8W-0024)	(l)	383	1,84
6 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	clorhidrato de 3-aminobenzoato de metilo / Fluka	(l)	400	1,99
7 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	clorhidrato de 3-metilanilina / TCI-JP	(l)	356	2
8 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(l)	367	2,26
9		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	Alcohol 3-aminobencílico / Aldrich	(l)	372	1,82
11		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	1-metil-1H-bencimidazol-6-amina / Heterocycles, 1991, 32 (5), 1003-12	(l)	396	1,65
12		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-cloro-4-fluoroanilina / ABCR	(l)	394	2,37
13 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	anilina / Aldrich	(l)	342	2,07
15 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	6-aminobenzoxazolinona / documento WO 9845268 A1	(l)	399	1,99
16 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	clorhidrato de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamina / Aldrich	(l)	382	2,48

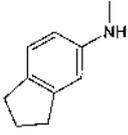
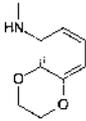
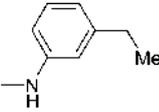
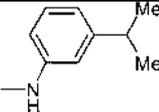
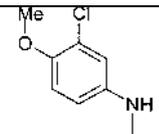
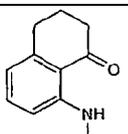
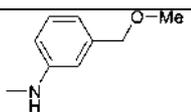
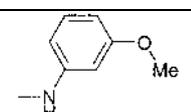
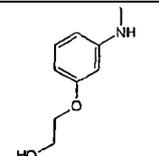
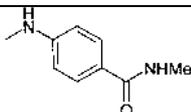
Ejem. N° (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
17 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amina / Aldrich	(I)	400	2,18
18 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(I)	400	2,2
19 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	1-amino-5,6,7,8-tetrahydronaftaleno / Aldrich	(I)	396	2,57
20 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / Journal of Heterocyclic Chemistry, 1980, 17 (6), 1333-5	(I)	384	2,23
21		MeSO ₂ -	Intermedio 9	7-amino-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona / Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Sectio D: Medicina, 1980, Fecha del Volumen 1979, 35 121-8	(II)	399	1,93
22 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	3-etilanilina / Aldrich	(I)	370	2,33
23 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	3-isopropilanilina / APIN	(I)	384	2,5
24 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	3-cloro-4-metoxianilina / Aldrich	(I)	406/408	2,2
25		MeSO ₂ -	Intermedio 9	3-(metoximetil)anilina / documento WO 0018721 A1	(II)	386	2,01

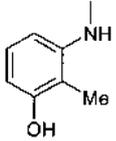
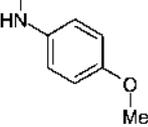
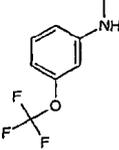
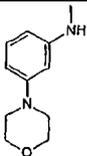
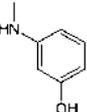
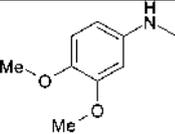
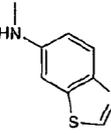
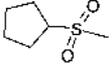
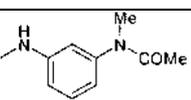
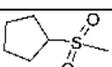
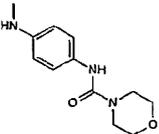
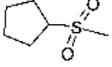
Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ ⁻	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
26 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	2,5-dimetoxianilina / Aldrich	(l)	402	2,37
27 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-metoxianilina / Aldrich	(l)	372	2,33
28 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-hidroxi-4-metoxianilina / Aldrich	(l)	388	2,0
29 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-fenoxianilina / Aldrich	(l)	434	2,97
30 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-amino-2-metilfenol / Aldrich	(l)	372	2,2
31 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	clorhidrato de 3-aminofenol / TCI-US	(l)	358	2,04
32 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(l)	390	1,92
33 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	clorhidrato de 2-(3-aminofenoxy)etanol / J. Amer. Chem. Soc.; 1937, 59; 1716	(l)	402	1,8
34 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-etoxianilina / Aldrich	(l)	386	2,04
35 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-cloroanilina / Aldrich	(l)	376	2,09
36 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	clorhidrato de [3-(2-metoxietoxi)fenil]amina / documento EP 388165 A2	(l)	416	1,94

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
37 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	4-metoxianilina / Aldrich	(I)	372	1,88
38 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	3,4-dimetoxianilina / Aldrich	(I)	402	1,84
39		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-etoxianilina / Aldrich	(II)	448	2,55
40		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de [3-(2-metoxietoxi)fenil]amina / documento EP 388165 A2	(II)	478	1,42
41		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-amino-N-metilbenzamida / TCI-US	(II)	461	2,37
42		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 4-aminofenol / Aldrich	(II)	420	2,46
43 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(I)	461	2,67
44 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	N-(3-aminofenil)-N-metilacetamida / Síntesis de Merlin	(I)	475	2,58
45 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	1-metil-1H-bencimidazol-6-amina / Gwyn Ellis Heterocycles, 1991, 32 (5), 1003-12	(I)	458	2,24
46 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3,5-dimetoxianilina / Aldrich	(I)	464	2,89

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
47		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 3-aminobenzoato de metilo / Fluka	(I)	462	2,86
48 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	4-(2-morfolin-4-iletoksi)anilina / documento EP 410358 A1	(I)	533	2,1
49 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-fluoroanilina / Aldrich	(I)	422	2,96
50 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-cloro-4-fluoroanilina / Aldrich	(I)	456	3,12
51 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 3-metil-anilina / TCI-US	(I)	418	2,87
52 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	429	2,91
53		PhSO ₂ -	Intermedio 8	N-(4-aminofenil)morfolina-4-carboxamida / Peakdale Molecular Ltd	(II)	532	2,34
54		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de N,N-dimetilbenceno-1,3-diamina / Aldrich	(II)	447	2,75
55		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de N-(3-aminofenil)acetamida / Acros Chimica	(II)	461	2,4
56		PhSO ₂ -	Intermedio 8	Alcohol 3-aminobencílico / Aldrich	(II)	434	2,34

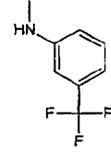
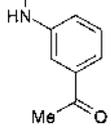
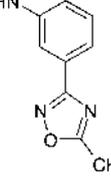
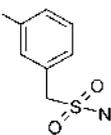
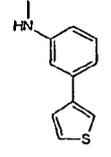
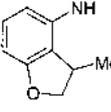
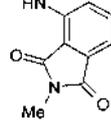
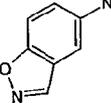
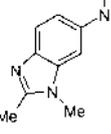
Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
57 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	anilina / Aldrich	(l)	404	2,73
58 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	1-acetilindolin-5-amina / Maybridge	(l)	487	2,52
59 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	6-amino-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona / documento WO 9845268 A1	(l)	461	2,48
60 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	1-acetil-6-aminoindolina / SIGMA	(l)	487	2,55
61 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	6-amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona / J. Med. Chem. 2003, 46 (3), 399-408	(l)	458	2,67
62 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ona / Maybridge	(l)	472	2,93
63 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-amina / Aldrich	(l)	462	2,69
64 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	1-amino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno / Aldrich	(l)	458	3,07
65 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	7-amino-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona / Medicina 1980, Fecha del Volumen 1979, 35, 121-8	(l)	461	2,64
66 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / Journal of Heterocyclic Chemistry 1980, 17 (6), 1333-5	(l)	446	2,84

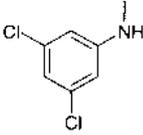
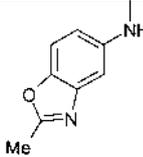
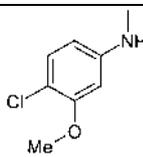
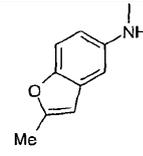
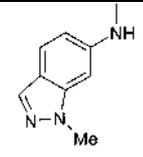
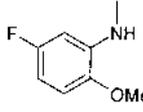
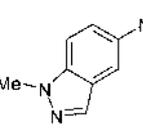
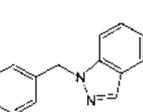
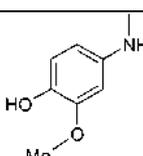
Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
67		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina / Aldrich	(II)	444	2,95
68		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(II)	462	2,69
69 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-etilanilina / Aldrich	(I)	432	2,92
70 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-isopropilanilina / APIN	(I)	446	3,04
71 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-cloro-4-metoxianilina / Aldrich	(I)	468	2,76
72 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	8-amino-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona / documento WO 0160826 A2	(I)	472	2,86
73 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-[(metiloxi)metil]anilina / documento WO 0018721 A1	(II)	448	2,60
74 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-(metiloxi)anilina / Aldrich	(I)	434	2,77
75 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 2-[(3-aminofenil)oxi]etanol / J. Amer. Chem. Soc.; 1937, 59, 1716	(I)	464	2,21
76 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	4-amino-N-metilbenzamida / Buttpark	(I)	461	2,2

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
77		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-amino-2-metilfenol / Aldrich	(II)	434	2,57
78 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 4-metoxianilina / Acros	(I)	434	2,32
79 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-[(trifluorometil)oxi]anilina / Aldrich	(I)	487	2,8
80		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-(4-morfolinil)anilina / Journal of Organic Chemistry 2002, 67 (9), 3029-3036	(II)	489	2,72
81		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 3-aminofenol / TCI-US	(II)	420	2,6
82		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de [3,4-bis(metiloxi)fenil]amina / Aldrich	(II)	463	2,58
83 HCl			Intermedio 7	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(I)	453	2,3
84 HCl			Intermedio 7	N-(3-aminofenil)-N-metilacetamida / síntesis de Merlin	(I)	467	2,29
85 HCl			Intermedio 7	N-(4-aminofenil)-4-morfolinacarboxamida / Peakdale molecular Ltd	(I)	524	2,21

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
86 HCl			Intermedio 7	3,5-dimetoxianilina / Aldrich	(I)	456	2,51
87 HCl			Intermedio 7	clorhidrato de 3-aminobenzoato de metilo / Fluka	(I)	454	2,48
88 HCl			Intermedio 7	3-amino-N-metilbenzamida / Aldrich	(I)	453	2,17
89 HCl			Intermedio 7	3-fluoroanilina / Aldrich	(I)	414	2,53
90 HCl			Intermedio 7	3-cloro-4-fluoroanilina / Aldrich	(I)	448	2,72
91 HCl			Intermedio 7	clorhidrato de (3-metilfenil)amina / TCI-US	(I)	410	2,49
92			Intermedio 7	clorhidrato de N,N-dimetil-1,3-bencenodiamina / Aldrich	(II)	439	2,62
93			Intermedio 7	clorhidrato de N-(3-aminofenil)acetamida / Acros	(II)	453	2,25
94			Intermedio 7	2-cloroanilina / Aldrich	(II)	430	2,69
95 HCl			Intermedio 7	anilina / Aldrich	(I)	396	2,58

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ ⁻	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
96 HCl			Intermedio 7	1-metil-1H-bencimidazol-6-amina / Heterocycles 1991, 32 (5), 1003-12	(I)	450	2,04
97 HCl			Intermedio 7	3-etilanilina / Aldrich	(I)	424	2,81
98 HCl			Intermedio 7	3-isopropilanilina / TCI-US	(I)	438	3,0
99 HCl			Intermedio 7	3-metoxianilina / Aldrich	(I)	426	2,58
100		PhSO ₂ ⁻	Intermedio 8	3-aminopiridina / Aldrich	(II)	405	2,41
145 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	4-fluoro-3-metilanilina / Aldrich	(I)	396	1,77
146 TFA		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	clorhidrato de 5-amino-2-metilbenzofurano / Aldrich	(III)	396	2,43
147 TFA		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	clorhidrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina / Synthetic Communications, 1996, 26 (13), 2443-2447	(III)	396	2,15
148 TFA		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	1-metil-1H-indazol-5-amina / Bionet Research Ltd	(III)	396	2,06
149 TFA		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-amina / documento WO 0283654 A1	(III)	472	2,56

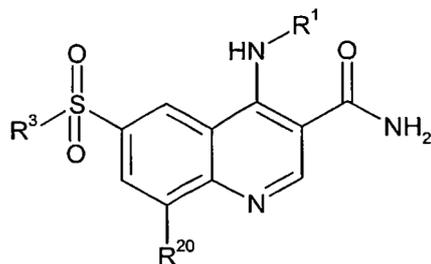
Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ ⁻	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
150 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-(trifluorometil)anilina / Aldrich	(I)	410	2,05
151 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	1-(3-aminofenil)etanona / Aldrich	(I)	384	1,71
152 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina / Intermedio 19	(I)	424	1,88
153 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	1-(3-aminofenil)-N,N-dimetilmetanosulfonamida / Peakdale molecular Ltd	(I)	463	1,78
154 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-(3-tienil)anilina / documento US 6211220 B1	(I)	424	2,15
155 HCl		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	3-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / Intermedio 25	(I)	398	1,91
156		MeSO ₂ ⁻	Intermedio 9	4-amino-2-metil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona / Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania) 1989, 322 (7), 419-26	(II)	425	2,35
157 TFA		PhSO ₂ ⁻	Intermedio 8	1,2-bencisoxazol-5-amina / Key organics Ltd	(III)	445	2,61
158 TFA		PhSO ₂ ⁻	Intermedio 8	1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-amina / Intermedio 27	(III)	472	2,15

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
159 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3,5-dicloroanilina / Aldrich	(III)	472	3,35
160 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	2-metil-1,3-benzoxazol-5-amina / Collection of Czechoslovak Chemical Communications 1996, 61 (3), 371-380	(III)	459	2,33
161 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	4-cloro-3-metoxianilina / Wychem	(III)	468	3,08
162 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 5-amino-2-metil-benzofurano / Sigma Aldrich	(III)	458	2,92
163 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina / Heterocycles, 1995, 41 (3), 487-96	(III)	458	2,67
164 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	5-fluoro-2-metoxianilina / Wychem	(III)	452	2,92
165 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	1-metil-1H-indazol-5-amina / Bionet Research Ltd	(III)	458	2,51
166 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-amina / documento WO 0283654 A1	(III)	534	2,97
167 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 4-amino-2-(metiloxi)fenol / Journal of Chemical Research, Synopses 1988, (9), 284-5	(III)	450	2,42

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
168 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-fluoro-4-metilanilina / Aldrich	(III)	436	3,04
169 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	2-metil-1,3-benzotiazol-6-amina / AsInEx Compound Collection	(III)	475	2,73
170 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	1H-indol-6-amina / Lancaster Synthesis	(III)	443	2,7
171 TFA		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-cloro-5-(metiloxi)anilina / J. Chem. Soc. Perkin 2, 1977, 14	(III)	468	3,17
172 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-(2-metil-4-pirimidinil)anilina / Fluorochem	(I)	496	2,23
173 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-(trifluorometil)anilina / Aldrich	(I)	472	2,62
174 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	1-(3-aminofenil)etanona / Aldrich	(I)	446	2,2
175 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-(1,3-oxazol-5-il)anilina / Fluorochem	(I)	471	2,24
176 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina / Intermedio 26	(I)	484	2,27
177 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina / Intermedio 19	(I)	486	2,34

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
178 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	1-(3-aminofenil)-N,N-dimetilmetanosulfonamida / Peakdale molecular Ltd	(I)	525	2,23
179 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-(3-tienil)anilina / documento US 6211220 B1	(I)	486	2,55
180 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	3-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / Intermedio 25	(I)	460	2,36
181 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina / documento DE 3526510 A1	(I)	474	2,34
182		PhSO ₂ -	Intermedio 8	4-amino-2-metil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona / Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania) 1989, 322 (7), 419-26	(II)	487	2,85
183		PhSO ₂ -	Intermedio 8	4-metilbencenosulfonato de [4-(metiloxi)-2-naftalenil]amina / Sigma	(I)	484	3,19
590 HCl			Intermedio 95	5-cloro-3-piridinamina / Synchem OHG	(I)	419	2,44
589 HCl			Intermedio 95	3-piridinamina / Aldrich	(I)	385	1,96
(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato TFA = trifluoroacetato							
(b) Procedimiento de aislamiento: (I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción. (II) Procedimiento A de HPLC preparativa dirigida a masas. (III) Procedimiento B de HPLC preparativa dirigida a masas.							

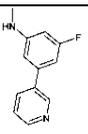
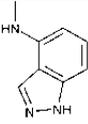
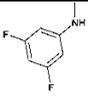
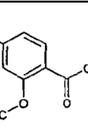
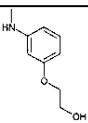
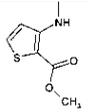
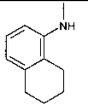
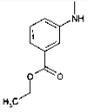
Los siguientes compuestos se prepararon mediante un procedimiento similar al Ejemplo 10:

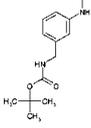
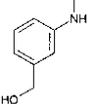
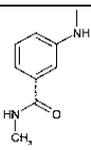
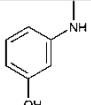
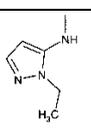
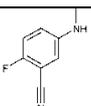
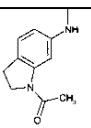
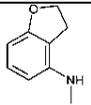
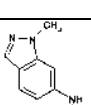


Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
187 HCl		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	(3-aminofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo / J. Med. Chem. 2003, 46 (9), 1661-1669	(I)	457	2,47
188 HCl		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	[(3-aminofenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo / J. Med. Chem. 2003, 46 (9), 1661-1669	(I)	471	2,39
189		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	1,3-benzodioxol-5-amina / Aldrich	(II)	386	1,98
190 HCl		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	3-(1,3-oxazol-5-il)anilina / Maybridge	(I)	409	1,82
191 HCl		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	3-(3-aminofenil)-1-metil-1H-pirazol / Buttpark	(I)	422	1,88
192 HCl		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	3-cloro-2-fluoroanilina / Aldrich	(I)	394	2,46
193 HCl		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	2,3-difluoroanilina / Aldrich	(I)	378	2,3
194 HCl		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	367	2,07

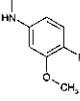
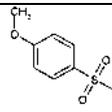
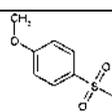
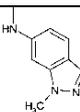
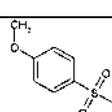
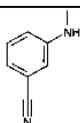
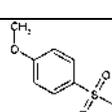
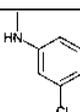
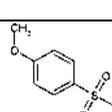
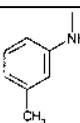
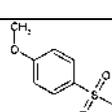
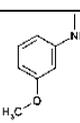
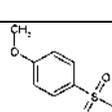
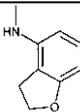
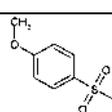
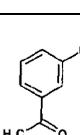
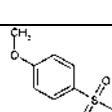
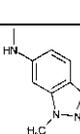
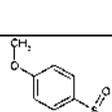
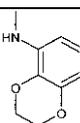
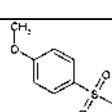
Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ ⁻	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
195 HCl		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	5-amino-2-fluorobenzonitrilo / Maybridge	(I)	385	2,15
196 HCl		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	3-isopropoxianilina / Maybridge	(I)	400	2,35
197 HCl		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	2-amino-5-fluorotolueno / Aldrich	(I)	374	2,2
198 HCl		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	3,4-difluoroanilina / Aldrich	(I)	378	2,26
199 HCl		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina / Avocado	(I)	428	2,61
200 HCl		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	2-fluoroanilina / Aldrich	(I)	360	2,04
201 HCl		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	2,4-difluoroanilina / Aldrich	(I)	378	2,22
202 HCl		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	2-cloro-4-fluoroanilina / Aldrich	(I)	394	2,43
203 HCl		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	3-aminopiridina / Aldrich	(IV)	343	1,69
204 HCl		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	ácido 4-aminobenzoico / Aldrich	(I)	386	2
205 TFA		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	4-cloro-3-metoxianilina / Wychem	(III)	406	2,49
206 TFA		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	1-metil-1H-bencimidazol-6-amina / Heterocycles. 1991, 32 (5), 1003-12	(III)	396	1,77
207 TFA		MeSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 9	6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-4-amina J. Am. Chem. Soc, 1939, 61 (8), 2013-2017	(III)	429	2,35

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
208 TFA		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	3-fluoro-5-(3-piridinil)anilina J. Med. Chem. 2000, 43 (6), 1123-1134	(III)	437	2,34
209 TFA		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	5-fluoro-2-metoxianilina / Wychem	(III)	390	2,3
210 TFA		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-amina / documento US 2003060453 A1	(III)	397	1,98
211 TFA		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	3,5-difluoroanilina / Aldrich	(III)	378	2,51
212 TFA		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	3-fluoro-4-metilanilina / Aldrich	(III)	374	2,43
213 TFA		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	4-amino-2-fluorofenol / Apollo	(III)	376	2,01
214 TFA		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	4-(metiloxi)-2-naftalenamina / Sigma	(III)	422	2,73
215 TFA		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	6-aminoindol / Lancaster	(III)	381	2,25
216 TFA		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	4-amino-2-metoxi-benzoato de metilo / Avocado	(III)	430	2,36
217 HCl		MeSO ₂ -	H-	Intermedio 9	1,3-benzodioxol-4-amina J. Med. Chem. 1979, 22 (11), 1354-7	(I)	386	2,06
218 HCl		PhSO ₂ -	H-	Intermedio 8	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	429	2,80
219		PhSO ₂ -	H-	Intermedio 8	1,3-benzodioxol-5-amina / Aldrich	(II)	448	2,63
220		PhSO ₂ -	H-	Intermedio 8	3-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida / documento WO 9737646 A1	(II)	511	2,94
221		PhSO ₂ -	H-	Intermedio 8	3-aminobencenosulfonamida / Fluka	(II)	483	2,6

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ ⁻	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
222		PhSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 8	4-amino-N-metilbenceno-sulfonamida / Zelinsky BB	(II)	497	2,51
223 TFA		PhSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 8	6-(metiloxi)-1,3-benzotiazol-4-amina J. Am. Chem. Soc., 1939, 61 (8), 2013-2017	(III)	491	2,92
224 TFA		PhSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 8	3-fluoro-5-(3-piridinil)anilina / J. Med. Chem., 2000, 43 (6), 1123-1134	(III)	499	2,89
225 TFA		PhSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 8	Intermedio 51	(III)	444	3,21
226 TFA		PhSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 8	3,5-difluoroanilina / Aldrich	(III)	440	3,12
227 TFA		PhSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 8	4-amino-2-fluorofenol / Apollo	(III)	438	2,56
228 TFA		PhSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 8	3,4-difluoroanilina / Aldrich	(III)	440	3,03
229 TFA		PhSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 8	4-amino-2-metoxibenzoato de metilo / Avocado	(III)	492	2,89
230 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	2-(3-aminofenoxi)etanol / Key Organics Ltd.	(I)	478	2,22
231 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	éster metílico del ácido 3-aminotiofeno-2-carboxílico / Avocado	(I)	482	2,79
232 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	5-amino-2-metoxifenol / Aldrich	(I)	464	2,1
233 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	5-aminotetralina / Aldrich	(I)	472	2,64
234 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	3-aminobenzoato de etilo / Aldrich	(I)	490	2,66

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ ⁻	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
235 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	5-amino-2-metilfenol / TCI America	(I)	448	2,31
236 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	[(3-aminofenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo / J. Med. Chem., 2003, 46 (9), 1661-1669	(I)	547	2,64
237 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	4-amino-N-metilbenzamida / Buttpark	(I)	475	2,27
238 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	alcohol 3-aminobencílico / Aldrich	(I)	448	2,13
239 TFA		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	3-aminobenzilmetilamida / Buttpark	(III)	475	2,55
240 TFA		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	3-aminofenol / Aldrich	(III)	434	2,64
241 TFA		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	5-amino-1-etilpirazol / Aldrich	(III)	436	2,75
242 TFA		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	clorhidrato de 3-ciano-4-fluoroanilina / Combiblocks	(III)	461	3,04
243 TFA		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	1-acetil-6-aminoindolina / Sigma	(III)	501	2,59
244 HCl		iPrSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 30	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / J. Heterocyclic Chem., 1980, 17 (6), 1333-5	(I)	412	2,36
245 HCl		iPrSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 30	3-aminoacetofenona / Aldrich	(I)	412	2,33
246 HCl		iPrSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 30	clorhidrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina / Synth. Comm., 1996, 26 (13), 2443-2447	(I)	424	2,22

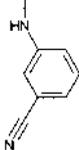
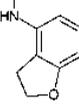
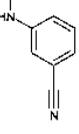
Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ ⁻	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
247 HCl		iPrSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 30	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(I)	418	2,38
248 HCl		iPrSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 30	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(I)	428	2,30
249 HCl		iPrSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 30	3-cloroanilina / Aldrich	(I)	404	2,64
250 HCl		iPrSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 30	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	395	2,40
251 HCl		iPrSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 30	clorhidrato de 3-metilanilina / TCI-US	(I)	384	2,41
252 HCl		iPrSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 30	3-aminopiridina / Aldrich	(I)	371	1,92
253 HCl		iPrSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 30	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(I)	427	2,20
254 HCl			H-	Intermedio 31	3-yodoanilina / Aldrich	(I)	560	3,06
255 HCl			H-	Intermedio 31	3-amino-acetofenona / Aldrich	(I)	476	2,68
256 HCl			H-	Intermedio 31	1-metil-1H-bencimidazol-6-amina / Heterocycles, 1991, 32 (5), 1003-12	(I)	488	2,17
257 HCl			H-	Intermedio 31	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / J. Heterocyclic Chem., 1980, 17 (6), 1333-5	(I)	476	2,76
258 HCl			H-	Intermedio 31	3-fluoroanilina / Aldrich	(I)	452	2,89

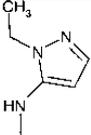
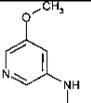
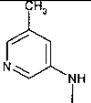
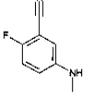
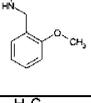
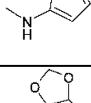
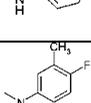
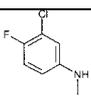
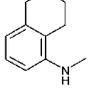
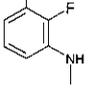
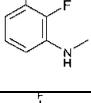
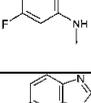
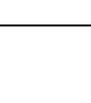
Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ ⁻	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
259 HCl			H-	Intermedio 31	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(I)	482	2,78
260 HCl			H-	Intermedio 31	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(I)	491	2,61
261 HCl			H-	Intermedio 31	clorhidrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina / Synth. Comm., 1996, 26 (13), 2443-2447	(I)	488	2,62
262 HCl			H-	Intermedio 31	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	459	2,86
263 HCl			H-	Intermedio 31	3-cloroanilina / Aldrich	(I)	468	3,02
264 HCl			H-	Intermedio 31	clorhidrato de 3-metilanilina / TCI-US	(I)	448	2,78
265			Me-	Intermedio 32	3-metoxianilina / Aldrich	(II)	478	3,04
266 TFA			Me-	Intermedio 32	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / J. Heterocyclic Chem., 1980, 17 (6), 1333-5	(III)	490	2,45
267 TFA			Me-	Intermedio 32	3-amino-acetofenona / Aldrich	(III)	490	2,41
268 TFA			Me-	Intermedio 32	clorhidrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina / Synt. Comm., 1996, 26 (13), 2443-2447	(III)	502	2,36
269 TFA			Me-	Intermedio 32	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(III)	506	2,36

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ ⁻	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
270 TFA			Me-	Intermedio 32	3-cloroanilina / Aldrich	(III)	482	2,72
271 TFA			Me-	Intermedio 32	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(III)	473	2,62
272 TFA			Me-	Intermedio 32	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(III)	505	2,36
273 TFA			Me-	Intermedio 32	3-fluoroanilina / Aldrich	(III)	466	2,6
274 HCl			H-	Intermedio 31	clorhidrato de 2-(3-aminofenoxy)etanol / J. Am. Chem. Soc., 1937, 59; 1716	(I)	494	2,15
275 HCl			H-	Intermedio 31	3-aminofenol / Aldrich	(I)	450	2,15
276 HCl			H-	Intermedio 31	3-aminobenzoato de etilo / Aldrich	(I)	506	2,51
277 HCl			H-	Intermedio 31	5-amino-2-metilfenol / TCI America	(I)	464	2,27
278 HCl			H-	Intermedio 31	4-amino-N-metilbenzamida / Buttpark	(I)	491	2,16
279 HCl			H-	Intermedio 31	Alcohol 3-aminobencílico / Aldrich	(I)	464	2,07
280 TFA			H-	Intermedio 31	3-aminotieno-2-carboxilato de metilo / Avocado	(III)	498	2,95

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
281 TFA			H-	Intermedio 31	5-amino-2-metoxifenol / Aldrich	(III)	480	2,37
282 TFA			H-	Intermedio 31	3-amino-N-metilbenzamida / Buttpark	(III)	491	2,43
283 TFA			H-	Intermedio 31	1-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno / Aldrich	(III)	488	2,96
284 TFA			H-	Intermedio 31	4-amino-2-metoxifenol / documento WO 2003049702 A2	(III)	480	2,34
285 TFA			Me-	Intermedio 34	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / J. Heterocyclic Chem., 1980, 17 (6), 1333-5	(III)	474	2,53
286 TFA			Me-	Intermedio 34	3-amino-acetofenona / Aldrich	(III)	474	2,49
287 TFA			Me-	Intermedio 34	clorhidrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina / Synth. Comm., 1996, 26 (13), 2443-2447	(III)	486	2,41
288 TFA			Me-	Intermedio 34	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(III)	490	2,43
289 TFA			Me-	Intermedio 34	3-cloroanilina / Aldrich	(III)	466	2,82
290 TFA			Me-	Intermedio 34	3-fluoroanilina / Aldrich	(III)	450	2,70
291 TFA			Me-	Intermedio 34	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(III)	457	2,71

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
292 TFA			Me-	Intermedio 34	3-metoxianilina / Aldrich	(III)	462	2,51
293 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	3-metoxianilina / Aldrich	(I)	386	2,20
294 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(I)	404	2,23
295 HCl		MeSO ₂ -	MeO-	Intermedio 50	3-metoxianilina / Aldrich	(I)	402	2,09
296 HCl		MeSO ₂ -	MeO-	Intermedio 50	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(I)	420	2,12
297 HCl		PhSO ₂ -	Me-	Intermedio 16	3-amino-acetofenona / Aldrich	(I)	460	2,82
298 HCl		PhSO ₂ -	Me-	Intermedio 16	1-metil-1H-bencimidazol-6-amina / Heterocycles, 1991, 32 (5), 1003-12	(I)	472	2,24
299 HCl		PhSO ₂ -	Me-	Intermedio 16	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / J. Heterocyclic Chem., 1980, 17 (6), 1333-5	(I)	460	2,90
300 HCl		PhSO ₂ -	Me-	Intermedio 16	3-fluoroanilina / Aldrich	(I)	436	3,07
301 HCl		PhSO ₂ -	Me-	Intermedio 16	clorhidrato de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-amina / documento WO 9703067 A1	(III)	476	2,77
302 HCl		PhSO ₂ -	Me-	Intermedio 16	6-aminobenzotiazol / Lancaster	(I)	475	2,75
303 HCl		PhSO ₂ -	Me-	Intermedio 16	clorhidrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina / Synth. Comm., 1996, 26 (13), 2443-2447	(I)	472	2,74

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ ⁻	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
304 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	443	3,01
305 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	3-cloroanilina / Aldrich	(I)	452	3,21
306 HCl		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	3-metilanilina / Aldrich	(I)	432	2,93
307 HCl		MeSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 33	bromhidrato de 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-amina / J. Heterocyclic Chem., 1980, 17 (6), 1333-5	(I)	398	2,38
308 TFA		MeSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 33	3-aminopiridina / Aldrich	(III)	357	1,95
309 HCl		MeSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 33	clorhidrato de 1-metil-1H-indazol-6-amina / Synth. Comm., 1996, 26 (13), 2443-2447	(I)	410	2,28
310 HCl		MeSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 33	3-cloroanilina / Aldrich	(I)	390	2,68
311 HCl		MeSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 33	3-fluoroanilina / Aldrich	(I)	374	2,49
312 HCl		MeSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 33	3-aminobenzonitrilo / Aldrich	(I)	381	2,44
313 HCl		MeSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 33	1-metil-1H-bencimidazol-6-amina / Heterocycles, 1991, 32 (5), 1003-12	(I)	410	1,87
314 HCl		MeSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 33	3-metilanilina / Aldrich	(I)	370	2,40

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
315 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	1-etil-1H-pirazol-5-amina / Aldrich	(I)	374	2,22
316 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	5-(metiloxi)-3-piridamina / Australian J. Chem., 1981, 34 (4), 927-32	(I)	387	2,08
317 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	5-metil-3-piridinamina / Synchem	(I)	371	1,90
318 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	5-amino-2-fluorobenzonitrilo / Matrix Scientific	(I)	399	2,38
329 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 16	2-metoxibencilamina / Aldrich	(I)	462	2,26
479 HCl		PhSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	1-metil-1H-pirazol-5-amina / Apollo Chem	(IV)	360	2,09
496 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	1,3-benzodioxol-4-amina / J. Med. Chem., 2002, 45 (19), 4128-4139	(I)	400	2,22
497 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	4-fluoro-3-metilanilina / Fluoro Chem	(I)	388	2,35
498 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	3-cloro-4-fluoroanilina / Aldrich	(IV)	408	2,59
499 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenamina / Fluka	(I)	410	2,57
500 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	2,3-difluoroanilina / Aldrich	(IV)	392	2,52
501 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	3-cloro-2-fluoroanilina / Aldrich	(I)	408	2,67
502 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	3,5-difluoroanilina / Aldrich	(I)	392	2,60
503 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	1,3-benzotiazol-6-amina / Maybridge	(I)	413	2,13

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Proc. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
504 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	3,4-difluoroanilina / Aldrich	(I)	392	2,43
505 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	2,4-difluoroanilina / Aldrich	(I)	392	2,33
508 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-4-amina / Intermedio 71	(IV)	411	2,2
509 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	1-metil-1H-indazol-4-amina / J. Med. Chem., 2002, 45 (3), 740-743	(I)	410	2,21
510 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	2,3-dihidro-1-benzofuran-7-amina / documento WO9517401 A1	(I)	398	2,15
511 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	2,3-dihidro-1H-inden-4-amina / Aldrich	(I)	396	2,46
512 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	4-amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona / Davos	(IV)	410	2,13
520 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	2-metil-4-piridinamina / Asym Chem	(I)	371	1,7
542 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	1,3-dihidro-2-benzofuran-4-amina / documento US 4521241	(I)	398	2,16
587 HCl		MeSO ₂ -	Me-	Intermedio 33	3,4-dihidro-2H-cromen-5-ilamina / J. Heterocyclic Chem., 1973, 10 (4), 623-9	(I)	412	2,26

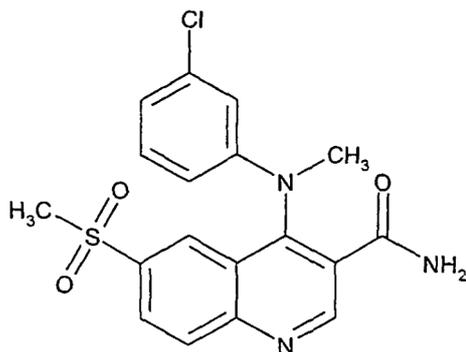
(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato

TFA = trifluoroacetato

(b) Procedimiento de aislamiento:

- (I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción.
- (II) Procedimiento A de HPLC preparativa dirigida a masas.
- (III) Procedimiento B de HPLC preparativa dirigida a masas.
- (IV) Procedimiento C de HPLC preparativa dirigida a masas.

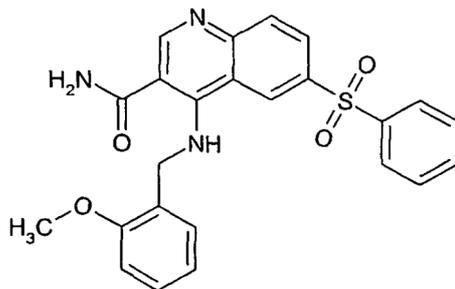
Ejemplo 14. 4-[(3-Clorofenil)(metil)amino]-6-(metilsulfonyl)-3-quinolincarboxamida



5 El Intermedio 9 (0,023 g) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) y se añadió 3-cloro-*N*-metilanilina (disponible de Avocado) (0,012 ml). La mezcla se agitó bajo irradiación por microondas (potencia de 150W) durante 10 min a 180°C y durante 10 min más (potencia de 150W) a 150°C. La purificación por HPLC dirigida a masas (Procedimiento A) dio el compuesto del título (0,015 g).

CL/EM R_t 2,58 min *m/z* 390 [MH⁺]

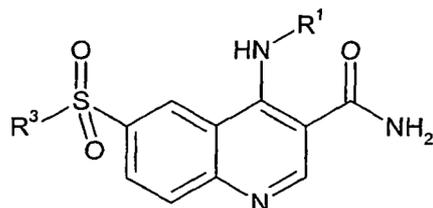
Ejemplo 112. 4-([2-(Metiloxi)fenil]metil)amino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



10 El Intermedio 8 (0,017 g) se tomó en acetonitrilo (1,5 ml), dando una suspensión. Se añadieron 2-metoxibencilamina (disponible de Aldrich) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,050 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por HPLC dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título (0,014 g).

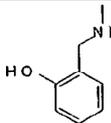
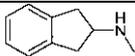
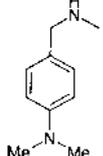
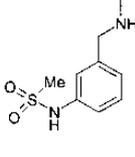
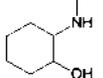
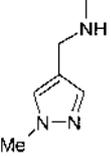
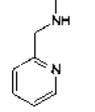
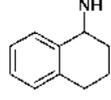
CL/EM R_t 2,73 min *m/z* 448 [MH⁺]

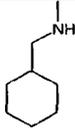
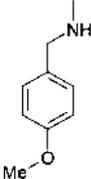
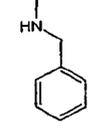
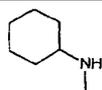
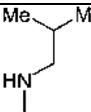
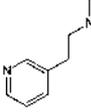
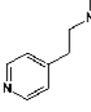
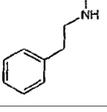
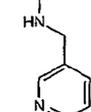
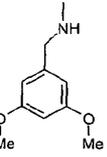
De forma similar se prepararon los siguientes:

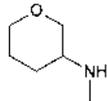
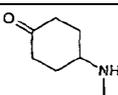
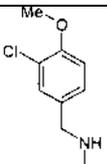
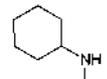
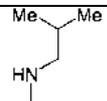


15

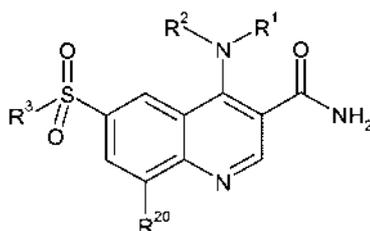
Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂	Material de partida	Reactivo de Amina / fuente	Procedimiento de Aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMC L R _t (min)
101 (c) HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 9	1-fenilmetanamina / Aldrich	(l)	356	2,07

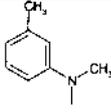
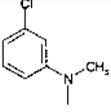
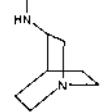
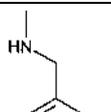
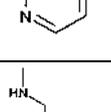
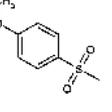
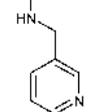
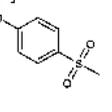
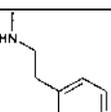
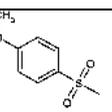
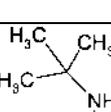
Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂	Material de partida	Reactivo de Amina / fuente	Procedimiento de Aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMC L R _t (min)
102		MeSO ₂ -	Intermedio 9	clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-3-amina / Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica, 1988, 84 (2), 148-55	(II)	350	1,78
103		PhSO ₂ -	Intermedio 8	2-(aminometil)fenol / Buttpark	(I)	434	2,56
104		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina / Aldrich	(I)	444	2,85
105		PhSO ₂ -	Intermedio 8	ciclopropilamina / Aldrich	(I)	368	2,37
106		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de [4-(aminometil)fenil] dimetilamina / Aldrich	(I)	461	2,69
107		PhSO ₂ -	Intermedio 8	trifluoroacetato de N-[3-(aminometil)fenil] metanosulfonamida / J. Med. Chem., 1999, 42 (14), 2504-2526	(I)	511	2,52
108		PhSO ₂ -	Intermedio 8	2-aminociclohexano I / TCI-US	(I)	426	2,49
109		PhSO ₂ -	Intermedio 8	[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amina / Zelinsky-BB; CA 400877-05-6	(I)	422	2,28
110		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de (2-piridinilmetil)amina / Aldrich	(I)	419	2,35
111		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina / Aldrich	(I)	458	2,92

Ejem. N° (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂	Material de partida	Reactivo de Amina / fuente	Procedimiento de Aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMC L R _t (min)
113		PhSO ₂ -	Intermedio 8	(ciclohexilmetil)amina / Aldrich	(I)	424	2,87
114		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de {[4-(metiloxi)fenil]metil}amina / Aldrich	(I)	448	2,69
115		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de (fenilmetil)amina / Aldrich	(I)	418	2,67
116		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de ciclohexilamina / Acros	(II)	410	2,59
117		PhSO ₂ -	Intermedio 8	trifluoroacetato de 2-metil-1-propanamina / Aldrich	(II)	384	2,43
118		PhSO ₂ -	Intermedio 8	[2-(3-piridinil)etil]amina / Lancaster	(II)	433	2,08
119		PhSO ₂ -	Intermedio 8	[2-(4-piridinil)etil]amina / Maybridge	(II)	433	2,01
120		PhSO ₂ -	Intermedio 8	2-feniletanamina / Aldrich	(II)	432	2,68
121		PhSO ₂ -	Intermedio 8	(3-piridinilmetil)amina / Aldrich	(II)	419	2,12
122		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de {[3,5-bis(metiloxi)fenil]metil}amina / Aldrich	(II)	478	2,68

Ejem. Nº (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂	Material de partida	Reactivo de Amina / fuente	Procedimiento de Aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMC L R _t (min)
123		PhSO ₂ -	Intermedio 8	clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-3-amina / Anales de Química, Serie C: Química Orgánica y Bioquímica, 1988, 84 (2), 148-55	(II)	412	2,20
124		PhSO ₂ -	Intermedio 8	4-aminociclohexanona / Nouveau Journal de Chimie, 1984, 8 (7), 459-67	(II)	424	2,15
125 (c) HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 8	{[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]metil}amina / Apin Chemicals	(I)	482	2,56
126			Intermedio 7	ciclohexilamina / Aldrich	(II)	402	2,49
127			Intermedio 7	2-metil-1-propanamina / Aldrich	(II)	376	2,34
<p>(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato</p> <p>(b) Procedimiento de aislamiento:</p> <p>(I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres, aparte de los Ejemplos 101 y 125 que se cree que son sales clorhidrato.</p> <p>(II) Procedimiento A de HPLC preparativa dirigida a masas.</p> <p>(c) No se usó <i>N,N</i>-diisopropiletilamina en la preparación de los Ejemplos 101 y 125.</p>							

Los siguientes se prepararon de una manera similar al Ejemplo 112:



Ejem. N°	R ¹ R ² N-	R ³ SO ₂ ⁻	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Procedimiento de aislamiento	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
319		PhSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 8	N,N-dimetilanilina / Acros	(II)	432	2,97
320		PhSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 8	3-cloro-N-metanilina / Maybridge	(II)	452	3,00
321 TFA		PhSO ₂ ⁻	H-	Intermedio 8	diclorhidrato de 3-aminoquinuclidina / Aldrich	(III)	437	1,98
330 TFA		PhSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 16	(3-piridinilmetil)amina / Aldrich	(III)	433	2,08
331 HCl			H-	Intermedio 31	2-(aminometil)fenol / Buttpark	(I*)	464	2,14
332 TFA			H-	Intermedio 31	(3-piridinilmetil)amina / Aldrich	(III)	449	2,06
333 TFA			H-	Intermedio 31	[2-(4-piridinil)etil]amina / Maybridge	(III)	463	1,93
334 HCl		MeSO ₂ ⁻	Me-	Intermedio 33	2-metil-2-propanamina / Aldrich	(IV)	336	2,04

(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato
TFA = trifluoroacetato

(b) Procedimiento de aislamiento:

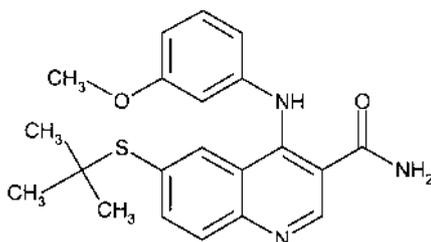
(I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres.

(I) No se usa base en el procedimiento de reacción. Retiración por filtración directamente de la mezcla de reacción; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales clorhidrato.

(II) Procedimiento A de HPLC preparativa dirigida a masas; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres a menos que los grupos R¹ o R³ contengan restos básicos, en cuyo caso pueden formarse sales formiato.

(III) Procedimiento B de HPLC preparativa dirigida a masas; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales trifluoroacetato.

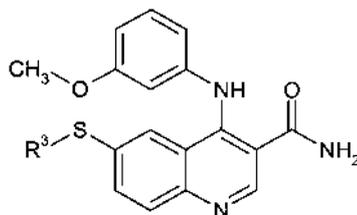
(IV) Procedimiento C de HPLC preparativa dirigida a masas; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales clorhidrato.

Ejemplo 133. 6-[(1,1-Dimetiletil)tio]-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida

5 El Intermedio 14 (0,050 g), *tert*-butóxido potásico (0,015 g) y *tert*-butilmercaptano (0,0135 ml) se añadieron a una solución agitada de *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,007 g) y (oxidi-2,1-fenil)bis(difenilfosfina) (0,005 g) en tolueno (2 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3,5 h y se dejó enfriar. El disolvente se evaporó a vacío, dejando un sólido pardo (0,072 g) que se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título (0,008 g).

CL/EM R_t 2,83 min *m/z* 382 [MH⁺].

De forma similar se prepararon a partir del Intermedio 14 los siguientes:



10

Ej. N°	R ³ S-	Reactivo de tiol / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
132		ciclohexanotiol / Aldrich	(II)	408	2,99
135		<i>N</i> -(2-mercaptoetil)acetamida / Aldrich	(II)	411	2,11
136		2,6-diclorobencenotiol / Aldrich	(II)	471	2,77
137		2-metil-1-propanotiol / Aldrich	(II)	382	2,66
138		1,3-oxazol-2(3 <i>H</i>)-tione / Can. J. Chem., 1972, 50 (18), 3082-3	(II)	393	2,29
139		5-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3 <i>H</i>)-tione / documento US 5670526 A	(II)	408	2,22
140		fenilmetanotiol / Aldrich	(II)	416	2,66

Ej. N°	R ³ S-	Reactivo de tiol / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
141		4-fluorobenzenotiol / Aldrich	(IV)	420	2,87
142		4-(metiloxi)benzenotiol / Aldrich	(II)	432	2,90
143		ciclopentanotiol / Aldrich	(I)	394	2,98
144		benzenotiol / Aldrich	(I)	402	2,96

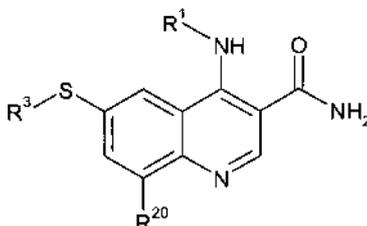
(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres.

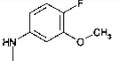
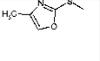
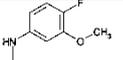
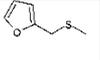
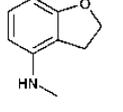
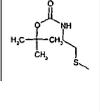
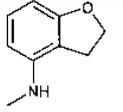
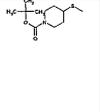
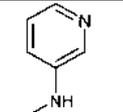
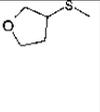
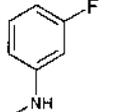
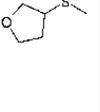
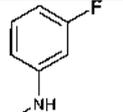
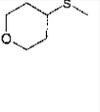
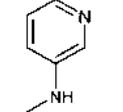
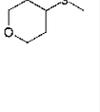
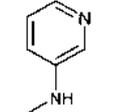
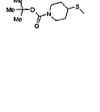
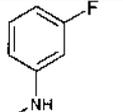
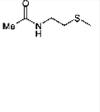
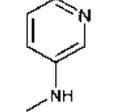
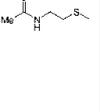
(II) Procedimiento A de HPLC preparativa dirigida a masas.

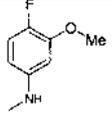
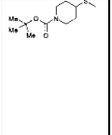
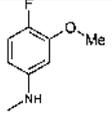
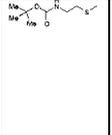
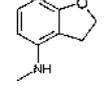
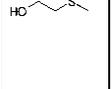
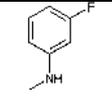
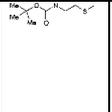
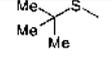
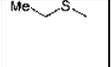
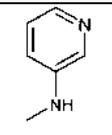
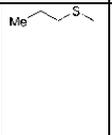
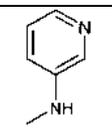
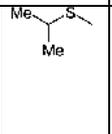
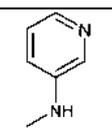
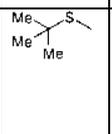
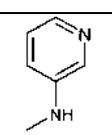
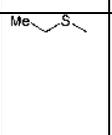
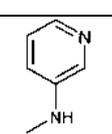
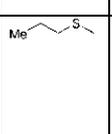
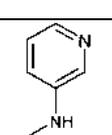
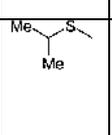
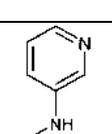
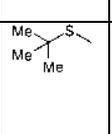
(IV) Purificado por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano seguido de acetato de etilo. Se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres.

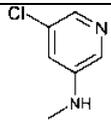
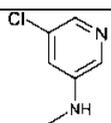
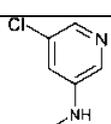
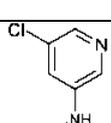
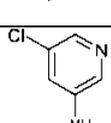
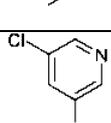
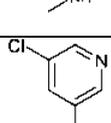
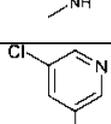
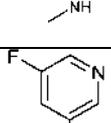
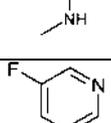
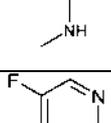
Los siguientes se prepararon de una manera similar al Ejemplo 133, usando *N,N*-dimetilformamida como disolvente de reacción:

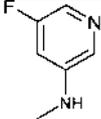
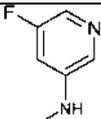
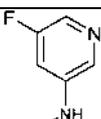
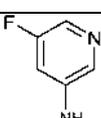
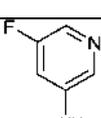
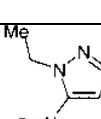
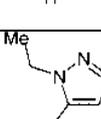
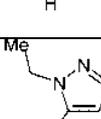
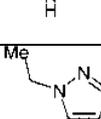
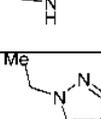
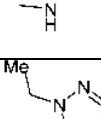


Ej. N°	R ¹ NH-	R ³ S-	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de tiol / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
337			Me-	Intermedio 35	2-mercaptoetanol / Sigma	(I)	402	2,19
338			Me-	Intermedio 35	1,2,4-triazol-3-tiol / Aldrich	(I)	425	2,12
339			Me-	Intermedio 35	1-metil-2-mercaptoimidazol / Aldrich	(I)	438	2,15
340			Me-	Intermedio 35	2-mercaptoimidazol / Aldrich	(I)	424	1,96
341			Me-	Intermedio 35	2-bencimidazoltio / Aldrich	(I)	474	2,54

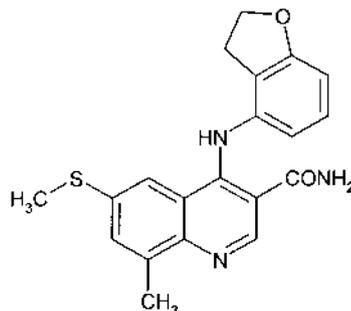
Ej. N°	R ¹ NH-	R ³ S-	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de tiol / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
342			Me-	Intermedio 35	4-metil-1,3-oxazol-2(3H)-tiona J. Org. Chem. 1967, 32 (7), 2079-81	(I)	439	2,67
343			Me-	Intermedio 35	2-furanilmetano tiol / Aldrich	(I)	438	2,79
344			Me-	Intermedio 36	(2-mercaptoetil) carbamato de 1,1-dimetiletilo / Aldrich	(V)	495	2,73
345			Me-	Intermedio 36	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US 5317025 A	(V)	535	3,22
563			Me-	Intermedio 62	tetrahidro-3-furantiol / Advan. Carbohydrate Chem. (1963), 18 123-99	(I)	381	2,17
564			Me-	Intermedio 61	tetrahidro-3-furantiol / Advan. Carbohydrate Chem. (1963), 18 123-99	(I)	398	2,65
565			Me-	Intermedio 61	tetrahidro-2H-piran-4-tiol / documento WO98/05635	(I)	4,12	2,70
566			Me-	Intermedio 62	tetrahidro-2H-piran-4-tiol / documento WO98/05635	(I)	395	2,20
569			Me-	Intermedio 62	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US 5317025 A	(I)	494	2,80
570			Me-	Intermedio 61	N-(2-mercaptoetil)acetamida / Aldrich	(I)	413	2,20
572			Me-	Intermedio 62	N-(2-mercaptoetil)acetamida / Aldrich	(V)	396	1,90

Ej. N°	R ¹ NH-	R ³ S-	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de tiol / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
516			Me-	Intermedio 35	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US5317025A	(V)	541	3,10
517			Me-	Intermedio 35	(2-mercaptoetil) carbamato de 1,1-dimetiletilo / Aldrich	(V)	501	3,68
528			Me-	Intermedio 36	2-mercaptoetanol / Aldrich	(l)	396	2,20
603			Me-	Intermedio 61	(2-mercaptoetil) carbamato de 1,1-dimetiletilo	(l)	471	2,80
634			Me-	Intermedio 62	etanotiol / Aldrich	(l)	339	2,32
635			Me-	Intermedio 62	1-propanotiol / Aldrich	(l)	353	2,71
636			Me-	Intermedio 62	2-propanotiol / Aldrich	(l)	353	2,47
637			Me-	Intermedio 62	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(l)	367	2,58
638			Cl-	Intermedio 96	etanotiol / Aldrich	(l)	359	2,59
639			Cl-	Intermedio 96	1-propanotiol / Aldrich	(l)	373	2,76
640			Cl-	Intermedio 96	2-propanotiol / Aldrich	(l)	373	2,71
641			Cl-	Intermedio 96	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(l)	387	2,93

Ej. N°	R ¹ NH-	R ³ S-	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de tiol / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
642			Me-	Intermedio 62	etanotiol / Aldrich	(l)	373	2,81
643			Me-	Intermedio 97	1-propanotiol / Aldrich	(l)	387	3,06
644			Me-	Intermedio 97	2-propanotiol / Aldrich	(l)	387	2,95
645			Me-	Intermedio 97	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(l)	401	3,16
646			Cl-	Intermedio 100	etanotiol / Aldrich	(l)	393	3,1
647			Cl-	Intermedio 100	1-propanotiol / Aldrich	(l)	407	3,3
648			Cl-	Intermedio 100	2-propanotiol / Aldrich	(l)	407	3,25
649			Cl-	Intermedio 100	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(l)	421	3,33
650			Me-	Intermedio 98	etanotiol / Aldrich	(l)	357	2,59
651			Me-	Intermedio 98	1-propanotiol / Aldrich	(l)	371	2,84
652			Me-	Intermedio 98	2-propanotiol / Aldrich	(l)	371	2,84

Ej. N°	R ¹ NH-	R ³ S-	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de tiol / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
653			Me-	Intermedio 98	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(l)	385	2,94
654			Cl-	Intermedio 99	1-propanotiol / Aldrich	(l)	377	2,88
655			Cl-	Intermedio 99	1-propanotiol / Aldrich	(l)	391	3,07
656			Cl-	Intermedio 99	2-propanotiol / Aldrich	(l)	391	3,03
657			Cl-	Intermedio 99	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(l)	405	3,14
658			Cl-	Intermedio 102	etanotiol / Aldrich	(l)	376	2,94
659			Cl-	Intermedio 102	1-propanotiol / Aldrich	(l)	390	3,08
660			Cl-	Intermedio 102	2-propanotiol / Aldrich	(l)	390	3,02
661			Cl-	Intermedio 102	2-metil-2-propanotiol / Aldrich	(l)	404	3,21
662			Me-	Intermedio 101	etanotiol / Aldrich	(l)	356	2,5
663			Me-	Intermedio 101	1-propanotiol / Aldrich	(l)	370	2,65

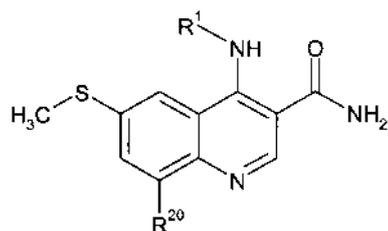
Ej. N°	R ¹ NH-	R ³ S-	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de tior / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
664			Me-	Intermedio 101	2-propanotior / Aldrich	(I)	370	2,61
665			Me-	Intermedio 101	2-metil-2-propanotior / Aldrich	(I)	384	2,89
681			Me-	Intermedio 61	N(2-mercaptoetil)-N-metilacetamida / Tetrahedron 1986, 42 (5), 1449	(I)	427	2,30
(b) Procedimiento de aislamiento:								
(I) Éstos se purificaron por columna SCX, eluyendo con amoniaco/metanol.								
(V) Éstos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano) seguida de trituración con ciclohexano, dando el producto puro; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimientos son bases libres.								

Ejemplo 577: 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metiltio)-3-quinolincarboxamida

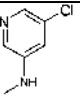
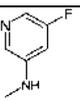
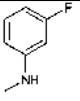
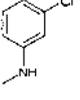
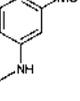
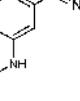
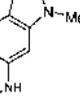
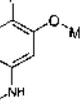
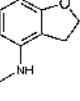
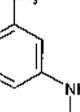
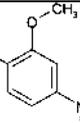
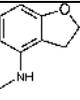
5 Una mezcla agitada del Intermedio 36 (0,2 g), tiometóxido sódico (0,058 g), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,076 g), (oxidi-2,1-fenileno)*bis*(difenilfosfina) (0,045 g) y *terc*-butóxido potásico (0,047 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se aplicó directamente a un cartucho SCX (10 g) y se eluyó con metanol (150 ml) seguido de amoniaco 2 M en metanol (100 ml). La evaporación de la fracción de metanol/amoniaco dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,13 g).

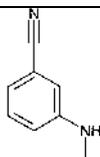
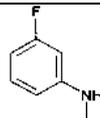
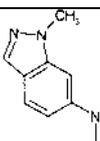
10 CL/EM R_t 2,48 min, *m/z* 366 [MH⁺]

Los siguientes se prepararon de una manera similar al Ejemplo 577, pero sin añadir *terc*-butóxido potásico a la mezcla de reacción:

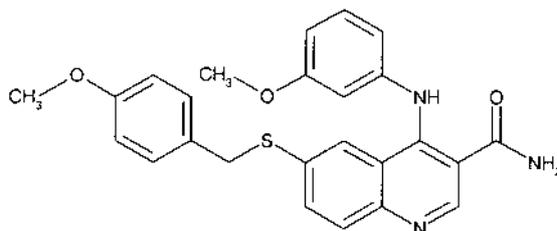


Ej. Nº	R ¹ NH-	R ²⁰ -	Material de partida	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
577		Me-	Intermedio 36	382	2,00
604		Et-	Intermedio 74	386	2,57
605		Et-	Intermedio 75	356	2,76
606		Et-	Intermedio 76	372	2,95
607		Et-	Intermedio 77	363	2,71
608		Et-	Intermedio 78	352	2,65
609		Et-	Intermedio 79	392	2,44
610		Et-	Intermedio 80	380	2,62
611		Et-	Intermedio 81	339	2,2
612		Et-	Intermedio 82	357	2,55
613		Et-	Intermedio 83	373	2,73

Ej. Nº	R ¹ NH-	R ²⁰ -	Material de partida	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
614		F-	Intermedio 85	363	2,69
615		F-	Intermedio 86	329	2,16
616		F-	Intermedio 84	347	2,53
617		F-	Intermedio 89	346	2,87
618		F-	Intermedio 90	363	3,06
619		F-	Intermedio 91	342	2,91
620		F-	Intermedio 92	353	2,77
621		F-	Intermedio 93	382	2,56
622		F-	Intermedio 94	376	2,88
623		F-	Intermedio 88	370	2,81
682		Cl-	Intermedio 38	358	3,27
683		Cl-	Intermedio 39	392	3,06
684		Cl-	Intermedio 40	386	3,10

Ej. Nº	R ¹ NH-	R ²⁰ -	Material de partida	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
685		Cl-	Intermedio 41	369	3,01
686		Cl-	Intermedio 42	362	3,20
687		Cl-	Intermedio 43	398	2,82

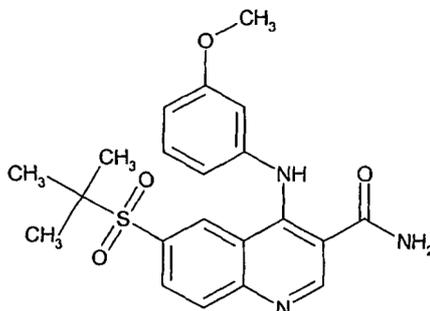
Ejemplo 134. 4-([3-(Metiloxi)fenil]amino)-6-([4-(metiloxi)fenil]metil)tio)-3-quinolincarboxamida



- 5 El Intermedio 14 (0,020 g), *tert*-butóxido potásico (0,0061 g) y [4-(metiloxi)fenil]metanotiol (disponible de Aldrich) (0,007 ml) se añadieron a una solución agitada de *tris*(dibencilidina)acetona)dipaladio (0) (0,002 g) y (óxido-2,1-fenileno)*bis*(difenilfosfina) (0,002 g) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) y la mezcla se calentó bajo irradiación por microondas a 60°C durante 8 min. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título (0,0048 g).

CL/EM R_t 2,93 min *m/z* 446 [MH⁺]

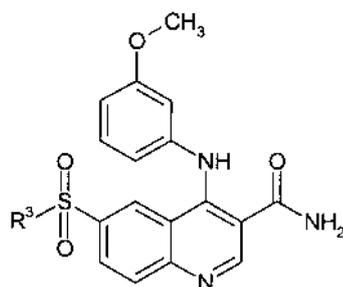
- 10 **Ejemplo 129.** 6-[(1,1-Dimetiletil)sulfonil]-4-([3-(metiloxi)fenil]amino)-3-quinolincarboxamida

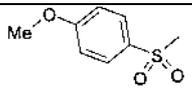
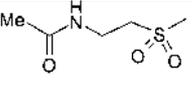


- 15 El Ejemplo 133 (0,010 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y se añadió anisol (0,013 ml). Se añadió Oxone (0,75 g) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de inactivar con sulfito sódico acuoso 1 M, la mezcla se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío, dando un sólido amarillo. La purificación por HPLC dirigida a masas (Procedimiento A) dio el compuesto del título (0,005 g).

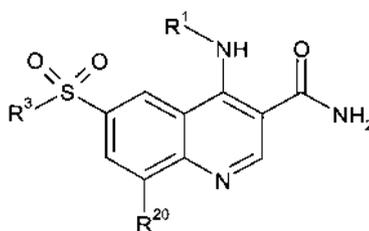
CL/EM R_t 2,48 min *m/z* 414 [MH⁺]

Los siguientes se prepararon de forma similar:

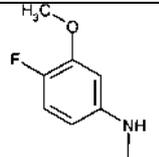
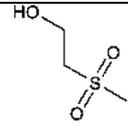
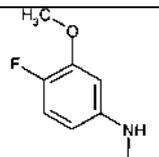
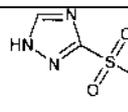


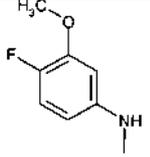
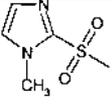
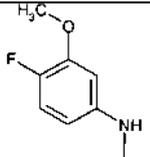
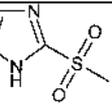
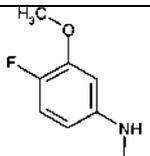
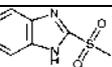
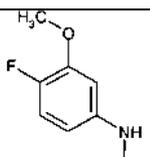
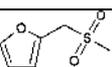
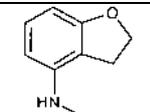
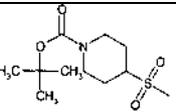
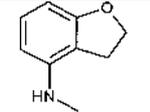
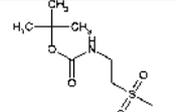
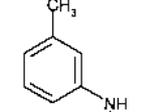
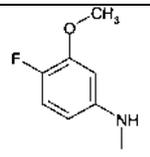
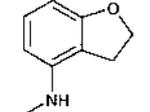
Ej. N°	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
128		Ejemplo 142	(II)	464,09	2,83
130 (a)		Ejemplo 135	(II)	443,1	2,11
(a) En este ejemplo no se usó anisol en la mezcla de reacción.					
(b) Procedimiento de aislamiento: (II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A).					

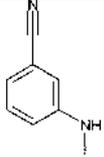
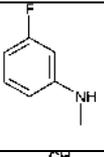
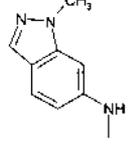
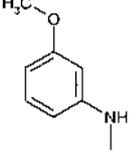
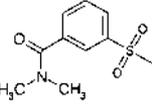
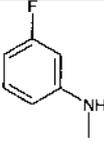
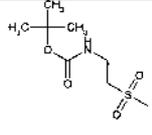
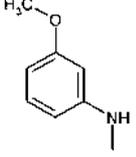
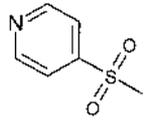
Los siguientes se prepararon de una manera similar al Ejemplo 129, pero sin la adición de anisol a la mezcla de reacción:



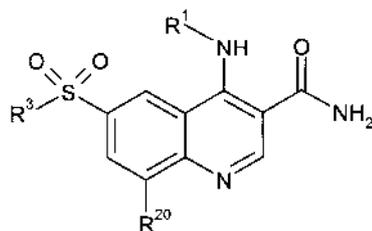
5

Ej. N° (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
346 HCl			Me-	Ejemplo 337	(IV)	434	2,10
347 HCl			Me-	Ejemplo 338	(IV)	457	2,30

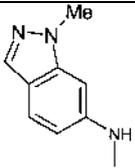
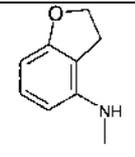
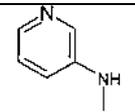
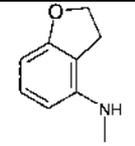
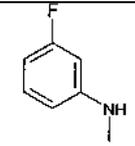
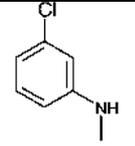
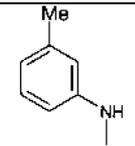
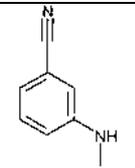
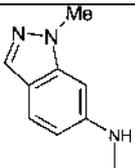
Ej. N° (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
348 HCl			Me-	Ejemplo 339	(IV)	470	2,46
349 HCl			Me-	Ejemplo 340	(IV)	456	2,27
350 HCl			Me-	Ejemplo 341	(IV)	506	2,79
351 HCl			Me-	Ejemplo 343	(IV)	570	2,66
352			Me-	Ejemplo 345	(V)	567	3,08
353			Me-	Ejemplo 344	(VI)	527,5	2,76
369 HCl		MeSO ₂ -	Cl-	Ejemplo 682	(VI)	390	2,77
370 HCl		MeSO ₂ -	Cl-	Ejemplo 683	(VI)	424	2,63
371 HCl		MeSO ₂ -	Cl-	Ejemplo 684	(VI)	418	2,77

Ej. N° (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
372 HCl		MeSO ₂ -	Cl-	Ejemplo 685	(VI)	401	2,57
373 HCl		MeSO ₂ -	Cl-	Ejemplo 686	(VI)	394	2,70
374 HCl		MeSO ₂ -	Cl-	Ejemplo 687	(VI)	430	2,51
478			Me-	Intermedio 29	(VI)	519	2,55
602			Me-	Ejemplo 603	(VII)	503	2,90
515			Me-	Ejemplo 562	(VI)	449	2,60
(a)	Formas de Sal: HCl = clorhidrato.						
(b)	Procedimiento de aislamiento:						
(IV)	HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).						
(V)	Cromatografía en columna sobre gel de sílice.						
(VI)	Tratamiento acuoso.						
(VII)	Trituración en acetonitrilo.						

Los siguientes se prepararon de una manera similar al Ejemplo 129 sin la adición de anisol a la mezcla de reacción:

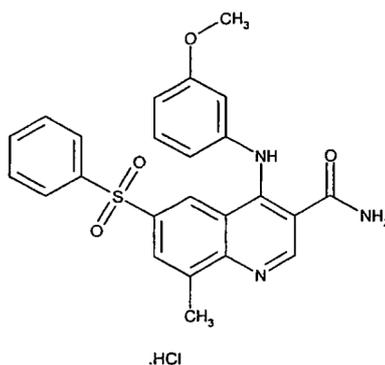


Ej. N° (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ³ SO-	Material de partida	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
522		Me-		Ejemplo 521	(II)	448	2,33
591 HCl		Et-	MeSO ₂ -	Ejemplo 604	(IV)	418	2,39
592 HCl		Et-	MeSO ₂ -	Ejemplo 605	(IV)	388	2,51
593 HCl		Et-	MeSO ₂ -	Ejemplo 607	(IV)	395	2,46
594 HCl		Et-	MeSO ₂ -	Ejemplo 612	(IV)	389	2,32
595 HCl		Et-	MeSO ₂ -	Ejemplo 613	(IV)	405	2,47
596 HCl		Et-	MeSO ₂ -	Ejemplo 608	(IV)	384	2,41
597 HCl		Et-	MeSO ₂ -	Ejemplo 606	(IV)	404	2,70

Ej. N° (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ³ SO-	Material de partida	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
598 HCl		Et-	MeSO ₂ -	Ejemplo 609	(IV)	424	2,34
599 HCl		Et-	MeSO ₂ -	Ejemplo 610	(IV)	412	2,44
600 HCl		Et-	MeSO ₂ -	Ejemplo 611	(IV)	370	1,99
624		F-	MeSO ₂ -	Ejemplo 623	(II)	402	2,52
625		F-	MeSO ₂ -	Ejemplo 617	(II)	378	2,54
626		F-	MeSO ₂ -	Ejemplo 618	(II)	395	2,70
627		F-	MeSO ₂ -	Ejemplo 619	(II)	374	2,61
628		F-	MeSO ₂ -	Ejemplo 620	(II)	385	2,42
629		F-	MeSO ₂ -	Ejemplo 621	(II)	414	2,27

Ej. N° (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ³ SO-	Material de partida	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
630		F-	MeSO ₂ -	Ejemplo 622	(II)	408	2,45
631		F-	MeSO ₂ -	Ejemplo 615	(II)	361	1,91
632		F-	MeSO ₂ -	Ejemplo 614	(II)	395	2,32
633		F-	MeSO ₂ -	Ejemplo 616	(II)	379	2,09
(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato. (b) Procedimiento de aislamiento: (II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A). (IV) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).							

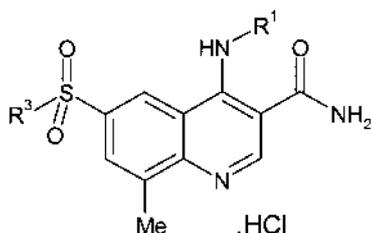
Ejemplo 184. Clorhidrato de 8-metil-4-([3-(metiloxi)fenil]amino)-6-(fenilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



- 5 El Intermedio 16 (0,036 g) se suspendió en acetonitrilo (2 ml), se añadió 3-metoxianilina (disponible de Aldrich) (0,012 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el residuo se secó, dando el compuesto del título en forma de un sólido beige (0,020 g).

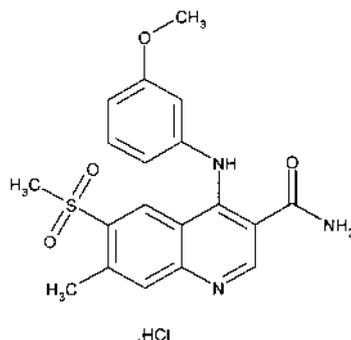
CL/EM R_t 2,8 min *m/z* 448 [MH⁺]

Se preparó de forma similar:



Ej. N° (a)	R'NH-	R³SO-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Procedimiento de aislamiento	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
185 HCl		PhSO ₂ -	Intermedio 16	4-fluoro-3-metoxianilina / Apollo-Chem	(I)	466	2,89
(b) Procedimiento de aislamiento: (I) Retirada por filtración de la mezcla de reacción.							

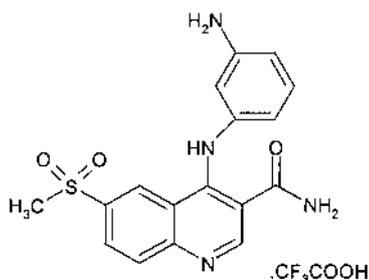
Ejemplo 186. Clorhidrato de 7-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-(metilsulfonyl)-3-quinolincarboxamida



- 5 El Intermedio 17 (0,058 g) se suspendió en acetonitrilo (2 ml), se añadió 3-metoxianilina (0,024 g) (disponible de Aldrich) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el residuo se secó, dando el compuesto del título en forma de un sólido beige (0,042 g).

CL/EM R_t 2,21 min *m/z* 386 [MH⁺]

Ejemplo 335. Trifluoroacetato de 4-[(3-aminofenil)amino]-6-(metilsulfonyl)-3-quinolincarboxamida



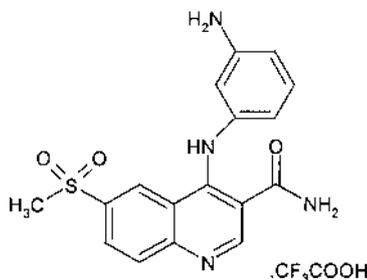
10

A una mezcla agitada del Ejemplo 187 (0,130 g) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h y después el disolvente se eliminó a vacío, dando el compuesto del título en forma de una goma amarilla (0,100 g).

CL/EM R_t 1,87 min *m/z* 357 [MH⁺]

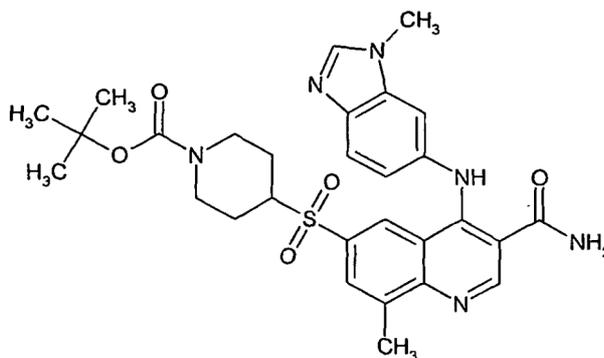
Se preparó de forma similar a partir del ejemplo 188:

Ejemplo 336. Trifluoroacetato de 4-([3-(aminometil)fenil]amino)-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



CL/EM R_t 1,65 min *m/z* 371 [MH⁺]

5 **Ejemplo 376:** 4-([3-(Aminocarbonil)-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-6-quinolinil]sulfonil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



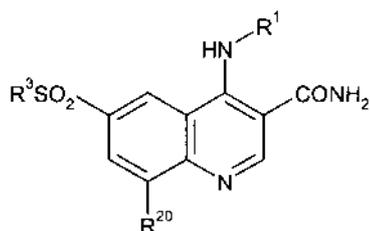
10 Una mezcla que contenía el Intermedio 44 (0,500 g), 4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,442 g, sintetizado de acuerdo con el documento US5317025A), *tert*-butóxido potásico (0,248 g), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0,093 g) y (oxidi-2,1-fenil)bis(difenilfosfina) (0,091 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 h. Los disolventes se concentraron a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). El extracto orgánico se lavó con una solución de bicarbonato sódico seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío hasta un sólido naranja. Éste se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de etanol (del 0% al 10%) en acetato de etilo, dando el sulfuro intermedio 4-([3-(aminocarbonil)-8-metil-4-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-6-quinolinil]tio)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido amarillo (0,375 g).

CL/EM R_t 2,63 min, *m/z* 547 [MH⁺]

20 Se añadió Oxone (1,6 g) a una solución del sulfuro (0,370 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó con una solución de sulfito sódico (4 g) en agua (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y la suspensión orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml) y se extrajo a vacío hasta un sólido amarillo pálido. Éste se purificó por recristalización en metanol en ebullición, dando el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido (0,265 g).

CL/EM R_t 2,47 min, *m/z* 579 [MH⁺]

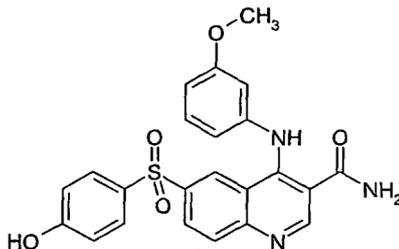
25 De forma similar se prepararon los siguientes:



Ej. N° (a)	R¹NH-	R³SO₂-	R²⁰-	Material de partida	Reactivo de Tiol / fuente	Proc. de aislamiento (b)	Disolvente	EMC L MH⁺	EMC L Rₜ (min)
354			H-	Intermedio 37	4-mercaptobenzonitrilo / Toronto Research Chemicals	(II)	Tolueno	492	2,76
355			H-	Intermedio 37	3-mercaptobenzonitrilo / Toronto Research Chemicals	(II)	Tolueno	492	2,76
356			H-	Intermedio 37	3-metilbencenotiol / Aldrich	(VII)	Tolueno	448	2,90
357 HCl			H-	Intermedio 14	3,4-dimetiltiofenol / Aldrich	(IV)	Tolueno	462	3,02
358			H-	Intermedio 14	3-fluorobencenotiol / Avocado	(II)	Tolueno	452	2,83
359 HCl			H-	Intermedio 37	4-(trifluorometil)tiofenol / Fluorochem	(II)	Tolueno	502	3,16
361			H-	Intermedio 37	3-clorotiofenol / Aldrich	(II)	Tolueno	468	2,96

Ej. N° (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de Tiol / fuente	Proc. de aislamiento (b)	Disolvente	EMC L MH ⁺	EMC L R _t (min)
362			H-	Intermedio 37	4- <i>tert</i> -butiltiofenol / Lancaster	(II)	Tolueno	490	3,26
363			H-	Intermedio 37	3,5-dimetilbencenotiol / Aldrich	(II)	Tolueno	462	3,05
364			H-	Intermedio 37	(2-mercaptoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo / Aldrich	(V)	Tolueno	469	2,59
365 HCl			H-	Intermedio 37	[4-(metiloxi)fenil]metanotiol / Aldrich	(IV)	Tolueno	478	2,63
366			H-	Intermedio 37	4-bromotiofenol / Aldrich	(VI)	Tolueno	513	3,02
367 HCl			H-	Intermedio 37	2-mercaptoanisol / Lancaster	(IV)	Tolueno	464	2,52
368 HCl			H-	Intermedio 37	(4-cloroenil)metanotiol / Aldrich	(IV)	Tolueno	482	2,91
375 HCl			H-	Intermedio 37	3-metoxibencenotiol / Aldrich	(VIII)	<i>N,N</i> -dimetilformamida	464	2,76

Ej. N° (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de Tiol / fuente	Proc. de aislamiento (b)	Disolvente	EMC L MH ⁺	EMC L R _t (min)
377			Me-	Intermedio 45	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US 5317025 A	(V)	<i>N,N</i> -dimetilformamida	555	2,97
378			Me-	Intermedio 46	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US 5317025 a	(V)	<i>N,N</i> -dimetilformamida	550	3,01
472			H-	Intermedio 14	4-mercapto-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo / documento US 5317025 a	(V)	<i>N,N</i> -dimetilformamida	541	2,89
(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato									
(b) Procedimiento de aislamiento:									
(II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A).									
(IV) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).									
(V) Cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres.									
(VI) Tratamiento acuoso solo sin cromatografía adicional. Los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres.									
(VII) Recristalizado en metanol									
(VIII) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), seguido de tratamiento con HCl 2 M en etanol.									

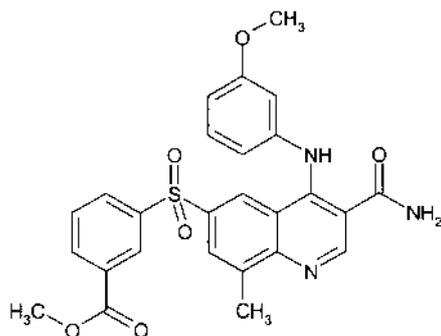
Ejemplo 360. 6-[(4-Hidroxifenil)sulfonil]-4-[(3-metoxifenil)amino]quinolin-3-carboxamida

5 Se añadió Oxone (3,9 g) a una solución agitada del Intermedio 47 (1,1 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (30 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa de sulfito sódico (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), se

secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. Una solución del aceite residual en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó con una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (4 ml) durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (2 x 25 ml) y agua (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,67 g).

5 CL/EM R_t 2,58 min, m/z 450 [MH^+]

Ejemplo 379. 3-[(3-(Aminocarbonil)-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-quinolin]sulfonil]benzoato de metilo



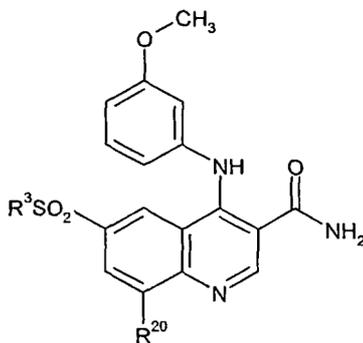
10 Al Intermedio 45 (0,47 g) en dimetoxietano (10 ml) se añadieron 3-mercaptobenzoato de metilo (0,34 ml), fosfato potásico (0,42 g), yoduro de cobre (I) (0,028 g) y *N,N*-dietilsalicilamida (0,39 g). La mezcla se calentó a 85°C durante 4 h antes de añadir más 3-mercaptobenzoato de metilo (0,34 g) y yoduro de cobre (I) (0,028 g). Después de 16 h más, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío, produciendo un producto bruto que se trituró con éter dietílico (20 ml). El sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml), dando 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-quinolinil]tio]benzoato de metilo en forma de un sólido beige (0,37 g).

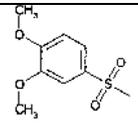
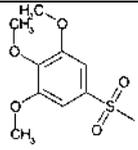
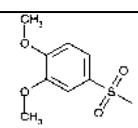
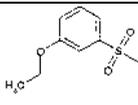
15 CL/EM R_t 3,09 min m/z 474 [MH^+]

20 A una solución de 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-6-quinolinil]tio]benzoato de metilo (0,367 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se añadió Oxone (1,91 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de inactivarse con una solución acuosa de sulfito sódico y extraerse con cloroformo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2:1 de acetato de etilo:ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,100 g).

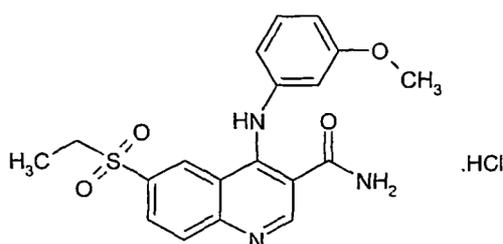
CL/EM R_t 3,03 min m/z 506 [MH^+]

25 Los siguientes se sintetizaron de la misma manera que el Ejemplo 379, sin embargo se usó carbonato potásico como base en lugar de fosfato potásico y no se añadió *N,N*-dietilsalicilamida.



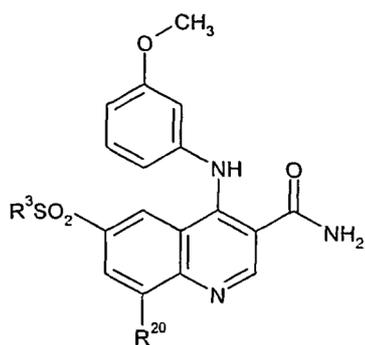
Ej. N° (a)	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de tiol / fuente	Procedimiento de purificación (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
380		Me-	Intermedio 45	3,4-dimetoxitiofenol / Aldrich	(V)	508	2,81
381 HCl		Me-	Intermedio 45	3,4,5-tris(metiloxi)bencenotiol / J. Am. Chem. Soc., 2002, 124 (17), 4642-4646	(IV)	538	2,92
382 HCl		H-	Intermedio 14	3,4-dimetoxitiofenol / Avocado	(IV)	494	2,59
383 HCl		Me-	Intermedio 45	3-etoxitiofenol / Aldrich	(IV)	492	3,08
(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato (b) Procedimiento de aislamiento: (IV) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C). (V) Cromatografía en columna sobre gel de sílice; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres.							

Ejemplo 386. Clorhidrato de 6-(etilsulfonil)-4-([3-(metiloxi)fenil]amino)-3-quinolincarboxamida



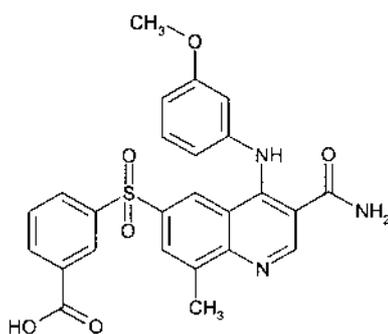
- 5 El Intermedio 37 (0,100 g) se combinó con (oxidi-2,1-fenil)bis(difenilfosfina) (0,011 g), *tert*-butóxido potásico (0,025 g) y *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,008 g) en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió etanotiol (disponible de Aldrich, 0,023 ml) y la mezcla se agitó bajo irradiación por microondas (potencia de 40W) durante 8 min a 90°C. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 4 M en dioxano y después se repartió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío, dando 0,090 g de 6-(etiltio)-4-([3-(metiloxi)fenil]amino)-3-quinolincarboxamida bruta.
- 10 El sulfuro bruto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), se trató con un exceso de Oxone (0,375 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa 1 M de sulfito sódico y después se repartió entre diclorometano y una solución de bicarbonato sódico. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C). Después de la evaporación del disolvente se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.
- 15 CL/EM R_t 2,30 min, *m/z* 386 [MH⁺]

Los siguientes se prepararon de la misma manera que el Ejemplo 386:



Ej. N° (a)	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	Material de partida	Reactivo de tiol / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
384 (b)		H-	Intermedio 14	isobutilmercaptano / Aldrich	414	2,56
387 HCl		H-	Intermedio 37	1-butanotiol / Aldrich	414	2,67
388 HCl		H-	Intermedio 37	3-mercaptopropionato de metilo / Fluka	444	2,39
389 HCl		H-	Intermedio 37	Fenilmercaptano / Aldrich	462	2,88
390 HCl		H-	Intermedio 37	2-furanilmetanotiol / Aldrich	438	2,46
391 HCl		H-	Intermedio 37	2,2,2-trifluoroetanotiol / Aldrich	440	2,6
392 HCl		Me-	Intermedio 45	N-(2-mercaptoetil)acetamida / Aldrich	457	2,25
(a)	Formas de sal: HCl = clorhidrato					
(b)	Procedimiento de aislamiento: HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A).					

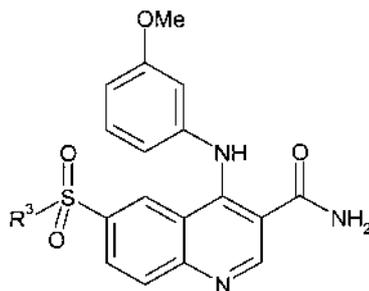
Ejemplo 393. Ácido 3-[(3-(aminocarbonil)-8-metil-4-[(3-(metiloxi)fenil]amino)-6-quinolin]sulfonil]benzoico



5 El Ejemplo 379 (0,1 g) se disolvió en metanol (5 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (1 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 4 h antes de enfriarse y dejarse en reposo a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con éter dietílico (50 ml), se acidificó a pH 4 (ácido clorhídrico 2 M) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido beige (0,082 g).

CL/EM R_t 2,82 min *m/z* 492 [MH⁺].

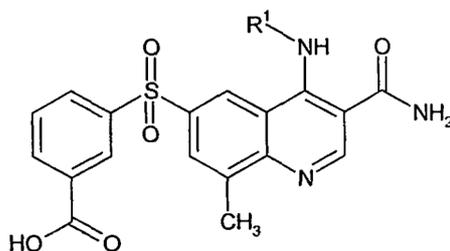
Los siguientes se prepararon de manera similar:



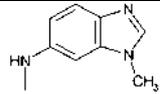
10

Ej. N°	R ³ SO ₂ ⁻	Material de partida	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL MH ⁺
394		Ejemplo 354	(II)	478	2,67
395		Ejemplo 355	(II)	478	265
(b) Procedimiento de aislamiento: (II) Procedimiento A de HPLC dirigida a masas					

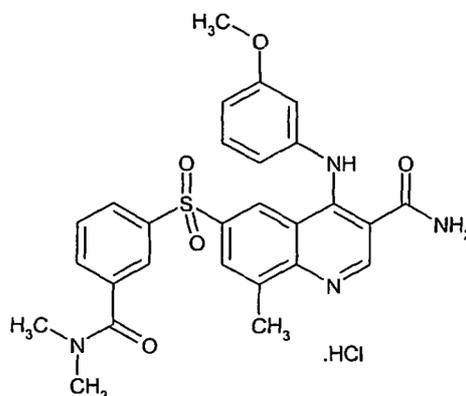
Los siguientes se prepararon a partir de los intermedios mostrados en la tabla de una manera similar al procedimiento mediante el cual se preparó el Ejemplo 393, mediante el Ejemplo 379, a partir del Intermedio 45.



15

Ej. N° (a)	R ¹ NH-	Material de partida	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL MH ⁺
396 HCl		Intermedio 44	(IV)	516	2,25
397 HCl		Intermedio 46	(IV)	487	2,9
398		Intermedio 36	(I)	504	2,83
(a) Formas de Sal: HCl = clorhidrato (b) Procedimiento de aislamiento: (I) Retirada por filtración y uso bruto. (IV) Procedimiento C de HPLC preparativa dirigida a masas; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales clorhidrato.					

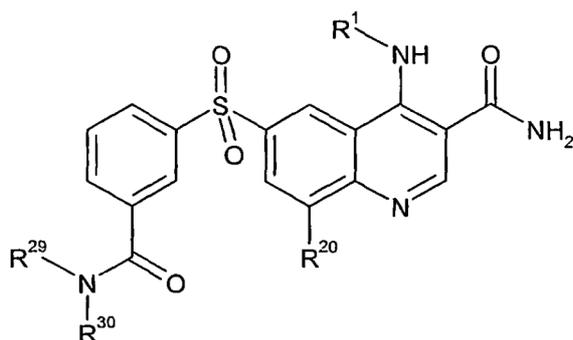
Ejemplo 399. Clorhidrato de 6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonyl)-8-metil-4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-3-quinolinocarboxamida



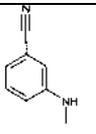
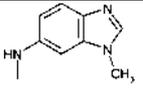
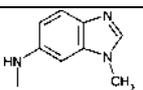
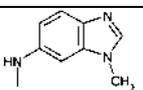
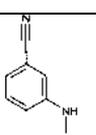
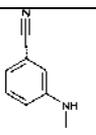
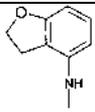
- 5 A una solución del Ejemplo 393 (0,082 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se añadieron *N,N*-diisopropiletamina (0,12 ml) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,071 g). La mezcla se agitó durante 20 min antes de añadir una solución de dimetilamina en tetrahydrofurano (2 M, 0,8 ml, Aldrich). Después de 1 h más, se añadió más dimetilamina en tetrahydrofurano (2 M, 0,8 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato sódico acuoso (100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación por HPLC dirigida a masas (Procedimiento C) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,022 g).

CL/EM R_t 2,61 min *m/z* 519 [MH⁺].

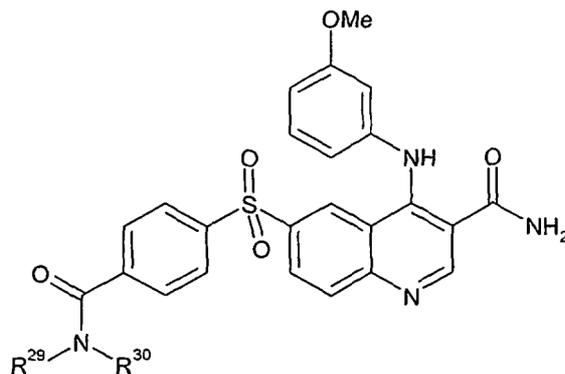
Los siguientes se prepararon de forma similar:



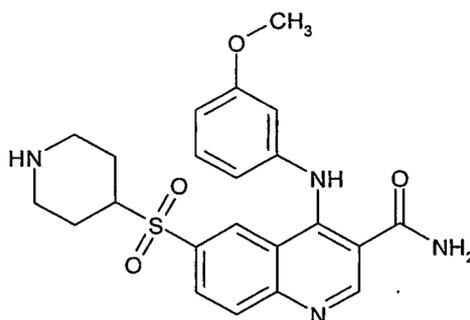
Ej. Número (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ²⁹ R ³⁰ N-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
400 HCl		H-	Me ₂ N-	Ejemplo 395	solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	505	2,52
401 HCl		H-	H ₂ N-	Ejemplo 395	Solución de amoniaco 880 / Merck	477	2,42
402 HCl		H-	MeNH-	Ejemplo 395	solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	491	2,47
403 HCl		H-		Ejemplo 395	Pirrolidina / Lancaster	531	2,64
404 HCl		H-		Ejemplo 395	propilamina / Aldrich	519	2,74
405 (b)		H-		Ejemplo 395	Isobutilamina / Aldrich	533	2,76
406 HCl		H-		Ejemplo 395	Morfolina / Lancaster	547	2,51
407 HCl		H-		Ejemplo 395	Etanolamina / Aldrich	521	2,38

Ej. Número (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ²⁹ R ³⁰ N-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
408 HCl		Me-	Me ₂ N-	Ejemplo 397	solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	514	2,71
409 HCl		Me-	Me ₂ N-	Ejemplo 396	solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	543	2,19
410 HCl		Me-	H ₂ N-	Ejemplo 396	Solución de amoniaco 880 / Merck	515	2,13
411 HCl		Me-	MeNH-	Ejemplo 396	solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	529	2,17
412 HCl		Me-	H ₂ N-	Ejemplo 397	solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	486	2,61
413 HCl		Me-	MeNH-	Ejemplo 397	solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	500	2,69
414 (c)		Me-	Me ₂ N-	Ejemplo 398	solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	531	2,65
(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato							
(b) El Ejemplo 405 se aisló por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A).							
(c) El Ejemplo 414 se aisló por tratamiento acuoso.							

Los siguientes se prepararon de forma similar a partir del Ejemplo 394:



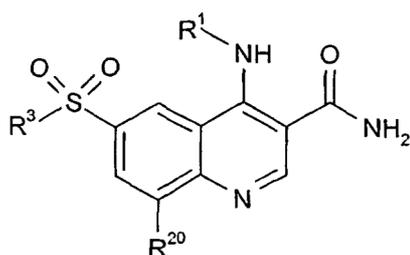
Ejemplo Número (a)	R ²⁹ R ³⁰ N-	Reactivo de amina / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
415 HCl	H ₂ N-	solución de amoníaco 880 / Merck	(I)	477	2,45
416 HCl	MeHN-	solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	(I)	491	2,51
417 HCl		Pirrolidina / Lancaster	(I)	531	2,66
418 HCl		propilamina / Aldrich	(I)	519	2,75
419 HCl	Me ₂ N-	solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano / Aldrich	(I)	505	2,53
420		Isobutilamina / Aldrich	(II)	533	2,8
(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato					
(b) Procedimiento de aislamiento:					
(I) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).					
(II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A).					

Ejemplo 421. 4-([3-(Metiloxi)fenil]amino)-6-(4-piperidinilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

5 A una mezcla que contenía el Ejemplo 472 (1,3 g) en anisol (9 ml) se añadió una solución de ácido trifluoroacético al 95% en agua (45 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se coevaporó con tolueno (2 x 20 ml) y se trituroó con éter dietílico, dando un sólido amarillo. El sólido se repartió entre carbonato potásico acuoso (300 ml) y cloroformo (300 ml) y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron y se concentraron a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,1 g).

10 CL/EM R_t 1,94 min, *m/z* 441 [MH⁺]

Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejemplo Número (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
422 TFA		Me-		Ejemplo 353	(I)	1,98	427
423		Me-		Ejemplo 352	(II)	467	1,97
470 TFA		Me-		Ejemplo 378	(III)	450	2,03
474 TFA		Me-		Ejemplo 376	(I)	479	1,77
476		Me-		Intermedio 55	(II)	473	2,10
477		Me-		Intermedio 56	(II)	433	2,03
561		Me-		Ejemplo 602	(IV)	403	1,93
567 HCl		Me-		Ejemplo 568	(V)	426	1,80

(a) Formas de sal: TFA = trifluoroacetato

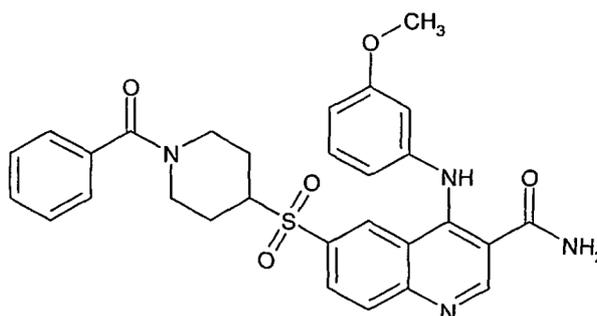
(b) Procedimiento de aislamiento:

(I) Retirada por filtración directamente de la mezcla de reacción; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales trifluoroacetato;

(II) Tratamiento acuoso de la mezcla de reacción bruta sin purificación adicional; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son bases libres;

Ejemplo Número (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
(III)	El producto bruto se trituró, dando el producto deseado y no se realizó purificación adicional; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales trifluoroacetato;						
(IV)	El producto se aisló por intercambio de iones SCX, dando la base libre.						
(V)	La mezcla de reacción se evaporó a sequedad; se asume que este procedimiento dio la sal clorhidrato.						

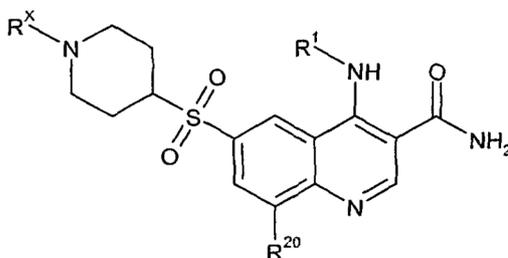
Ejemplo 424. 4-([3-(Metiloxi)fenil]amino)-6-([1-(fenilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil)-3-quinolincarboxamida



- 5 A una mezcla que contenía el Ejemplo 421 (0,050 g) y trietilamina (0,025 ml) en dioxano (2 ml) se añadió cloruro de benzoílo (0,020 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a temperatura ambiente y después se diluyó con metanol (5 ml). La solución se aplicó a un cartucho de aminopropilo y se eluyó con metanol. El eluyente se evaporó y la goma residual se purificó por cromatografía sobre EFS eluyendo con un gradiente de metanol en cloroformo (del 0% al 10%), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,043 g).

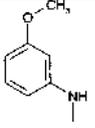
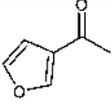
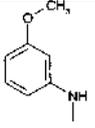
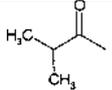
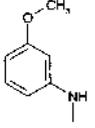
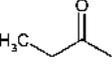
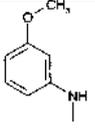
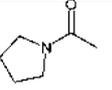
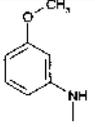
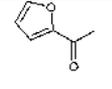
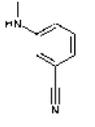
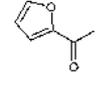
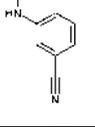
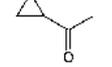
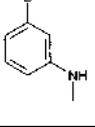
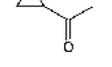
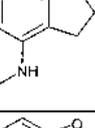
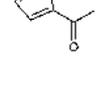
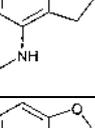
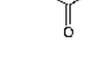
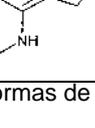
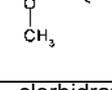
CL/EM R_t 2,63 min, *m/z* 545 [MH⁺]

- 10 Los siguientes se prepararon de forma similar:



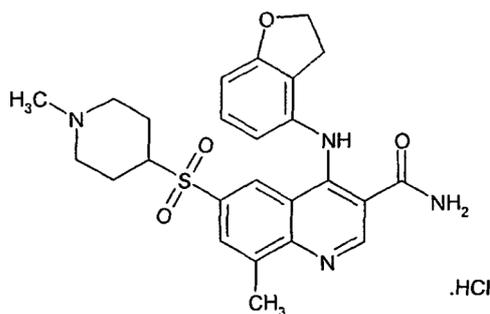
Ej. Número (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ^X -	Material de partida	Electrófilo / fuente	Procedimiento de aislamiento	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
425		H-		Ejemplo 421	Cloroformiato de metilo / Aldrich	(II)	499	2,48
426		H-		Ejemplo 421	Cloruro de acetilo / Aldrich	(II)	483	2,27

Ej. Número (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ^x -	Material de partida	Electrófilo / fuente	Procedimiento de aislamiento	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
427		H-		Ejemplo 421	Cloruro de metanosulfonilo / Aldrich	(V)	519	2,43
428		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 3-metilbutanoilo / Aldrich	(III)	525	2,61
429		H-		Ejemplo 421	Cloruro de ciclopropanocarbonilo / Aldrich	(III)	509	2,42
430		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 2-furancarbonilo / Aldrich	(III)	535	2,5
431		H-		Ejemplo 421	cloruro de 5-metil-3-isoxazolcarbonilo / Maybridge	(III)	550	2,55
432		H-		Ejemplo 421	Cloruro de bencenosulfonilo / Aldrich	(IV)	581	2,9
433		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonilo / Avocado	(IV)	600	2,88
434		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonyl / Aldrich	(IV)	659	2,69
435		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 1-butanosulfonilo / Aldrich	(IV)	561	2,75
436		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo / Maybridge	(IV)	585	2,35
437		H-		Ejemplo 421	Cloruro de isoxazol-5-carbonilo / Lancaster	(III)	536	2,37

Ej. Número (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ^X -	Material de partida	Electrófilo / fuente	Procedimiento de aislamiento	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
438		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 2-furancarboxilo	(III)	535	2,42
439		H-		Ejemplo 421	Cloruro de isobutirilo / Aldrich	(III)	511	2,42
440		H-		Ejemplo 421	Cloruro de propionilo / Aldrich	(III)	497	2,31
441		H-		Ejemplo 421	Cloruro de 1-pirrolincarbonilo / Lancaster	(III)	538	2,44
442		Me-		Intermedio 54	Cloruro de 2-furancarboxilo / Aldrich	(I)	549	2,65
443		Me-		Ejemplo 470	Cloruro de 2-furancarboxilo / Aldrich	(I)	544	2,69
444		Me-		Ejemplo 470	Cloruro de ciclopropancarbonilo / Aldrich	(I)	518	2,63
445		Me-		Intermedio 54	Cloruro de ciclopropancarbonilo / Aldrich	(I)	523	2,57
446		Me-		Ejemplo 423	Cloruro de 2-furancarboxilo / Aldrich	(I)	561	2,66
447		Me-		Ejemplo 423	Cloruro de ciclopropancarbonilo / Aldrich	(I)	535	2,58
448 HCl		Me-		Ejemplo 423	Cloroformiato de metilo / Aldrich	(VI)	525	2,57
(a)	Formas de sal: HCl = clorhidrato							
(b)	Procedimiento de aislamiento:							

Ej. Número (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ^X -	Material de partida	Electrófilo / fuente	Procedimiento de aislamiento	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
(I)						Se purificó por cromatografía sobre una columna EFS.		
(II)						Tratamiento acuoso de la mezcla de reacción bruta sin purificación adicional.		
(III)						Se purificó usando un cartucho EFS (fase sólida de aminopropilo) seguido de cromatografía usando una columna EFS de sílice.		
(IV)						Se purificó usando un cartucho EFS (fase sólida de aminopropilo) seguido de trituración.		
(V)						Tratamiento acuoso de la reacción bruta seguido de trituración del producto bruto.		
(VI)						Tratamiento acuoso de la reacción bruta seguido de la adición de HCl diluido en dioxano y evaporación; se cree que los compuestos aislados mediante este procedimiento son sales clorhidrato.		

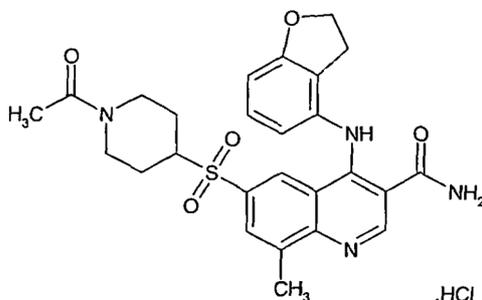
Ejemplo 449. Clorhidrato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-[(1-metil-4-piperidinil)sulfonil]-3-quinolincarboxamida



- 5 A una mezcla del Ejemplo 423 (0,050 g) y trietilamina (0,025 ml) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió yoduro de metilo (0,0075 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a temperatura ambiente y se concentró por insuflación en una atmósfera de nitrógeno. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (95:5), dio un sólido que se disolvió en dioxano (10 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,100 ml). Después de la evaporación por insuflación en una atmósfera de nitrógeno,
- 10 se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,028 g).

CL/EM R_t 1,99 min, *m/z* 481 [MH⁺]

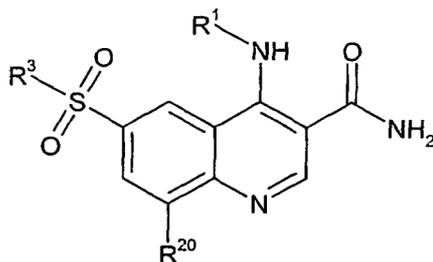
Ejemplo 450. Clorhidrato de 6-[(1-acetil-4-piperidinil)sulfonil]-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-3-quinolincarboxamida



- 15 A una mezcla que contenía el Ejemplo 423 (0,050 g) en piridina (2 ml) se añadió anhídrido acético (0,011 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a temperatura ambiente, se repartió entre cloroformo (100 ml) y una solución al 10% de carbonato sódico (100 ml), las fases se separaron mediante una fría hidrófoba y la fase orgánica se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,100 ml). Después de la evaporación por insuflación en una atmósfera de nitrógeno, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,021 g).
- 20

CL/EM R_t 2,32 min, *m/z* 509 [MH⁺]

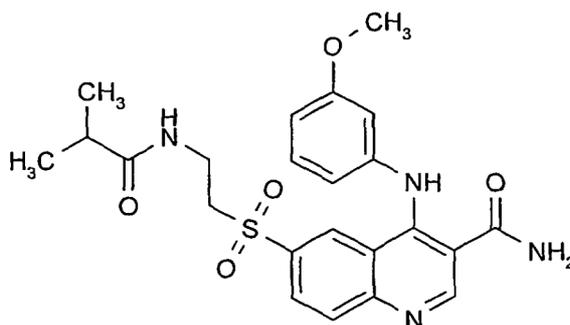
Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ej. Número (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Electrófilo / fuente	Proced. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
451		Me-		Ejemplo 476	Anhídrido acético / Aldrich	(II)	515	2,31
452 HCl		Me-		Ejemplo 422	Cloruro de acetilo / Aldrich	(V)	469	2,14
453 HCl		Me-		Ejemplo 477	Anhídrido acético / Aldrich	(I)	475	2,15
454 HCl		Me-		Ejemplo 477	Cloruro de metanosulfonilo / Aldrich	(IV)	511	2,23
455 HCl		Me-		Ejemplo 477	Cloroformiato de metilo / Aldrich	(IV)	491	2,29
456		Me-		Ejemplo 422	Cloroformiato de metilo / Aldrich	(VI)	485	2,36
457		Me-		Ejemplo 422	Cloruro de metanosulfonilo / Aldrich	(VI)	505	2,31
531		Me-		Ejemplo 567	Anhídrido acético / Aldrich	(III)	468	2,00

Ej. Número (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Electrófilo / fuente	Proced. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
(a)	Formas de sal: HCl = clorhidrato							
(b)	Procedimiento de aislamiento:							
(I)	Como para el Ejemplo 450							
(II)	HPLC dirigida a masas (Procedimiento A)							
(III)	Se purificó por EFS sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol							
(IV)	HPLC dirigida a masas (Procedimiento C)							
(V)	Tratamiento acuoso seguido de la adición de HCl 4 M en 1,4-dioxano a una solución de cloroformo de la base libre, dando la sal clorhidrato.							
(VI)	Columna EFS de aminopropilo.							

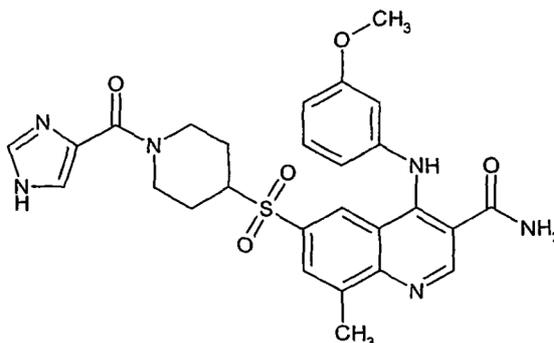
Ejemplo 473: 4-[[3-(Metiloxi)fenil]amino]-6-[[2-[(2-metilpropanoil)amino]etil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida



5 Una solución del Ejemplo 364 (0,052 g) en anisol (1 ml) se trató con una solución de ácido trifluoroacético al 95% en agua (5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y éter y se secó, dando un sólido amarillo (0,031 g). El sólido se trató con dioxano (2 ml) y la suspensión se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml) seguido de cloruro de isobutirilo (0,015 ml, Aldrich) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La solución se diluyó con metanol (5 ml) y se aplicó a un cartucho EFS de aminopropilo. La elución con metanol dio una goma tras la evaporación del disolvente. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0% al 60% en cloroformo, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,017 g).

CL/EM R_t 2,22 min, *m/z* 471 [MH⁺]

15 **Ejemplo 458.** 6-[[1-(1*H*-imidazol-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]sulfonil]-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida

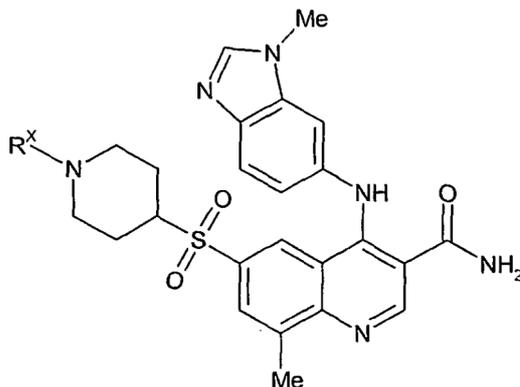


A una solución que contenía el Intermedio 54 (0,041 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se añadieron ácido imidazol-4-carboxílico (0,012 g, Aldrich), hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri-1-pirrolidinil)fosfonio (PyBop)

5 (0,053 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 ml). La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a vacío. La goma residual se purificó usando un cartucho EFS de aminopropilo eluyendo con metanol seguido de cromatografía sobre gel de sílice (cartucho EFS), eluyendo con un gradiente de metanol del 0% al 8% en cloroformo, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,031 g).

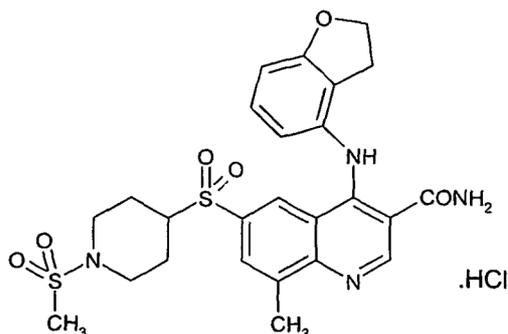
CL/EM R_t 2,32 min, m/z 549 [MH⁺]

Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejemplo Número (a)	R ^x -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
459		Ejemplo 474	ácido 2-furoico / Aldrich	573	2,15
460		Ejemplo 474	ácido ciclopropilmetanoico / Aldrich	547	2,12

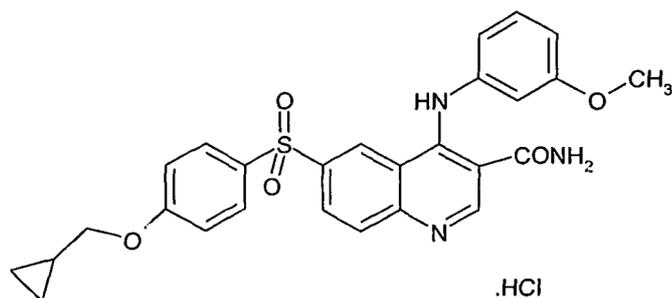
10 **Ejemplo 461.** Clorhidrato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-([1-(metilsulfonyl)-4-piperidin]sulfonyl)-3-quinolincarboxamida



15 A una mezcla que contenía el Ejemplo 423 (0,050 g) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió cloruro de metanosulfonyl (0,009 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución al 10% de bicarbonato sódico (100 ml), se separó y se secó. El sólido obtenido se disolvió en 1,4-dioxano y se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,100 ml). Después de la evaporación, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,021 g).

CL/EM R_t 2,5 min, m/z 545 [MH⁺]

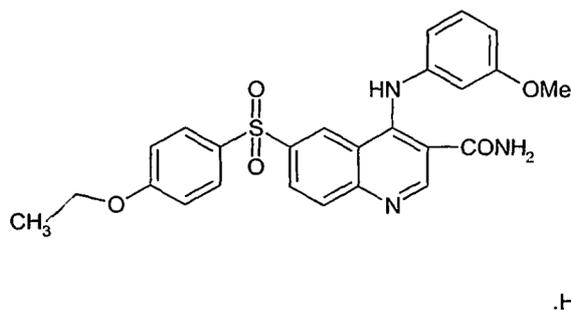
Ejemplo 462: Clorhidrato de 6-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]sulfonyl]-4-[3-metoxifenil]aminoquinolina-3-carboxamida



- 5 Se añadió tributilfosfina (0,05 ml) a una mezcla agitada del Ejemplo 360 (0,052 g), ciclopropilmetanol (0,028 g) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,06 g) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a 20°C en una atmósfera de nitrógeno y la agitación se continuó a 20°C durante 3 h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,09 g).

CL/EM R_t 3,4 min, *m/z* 504 [MH⁺]

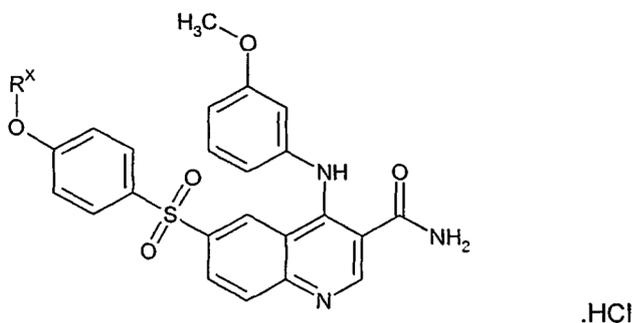
Ejemplo 463: Clorhidrato de 6-[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-[(3-metoxifenil)amino]quinolin-3-carboxamida



- 10 Una mezcla agitada del Ejemplo 360 (0,05 g), yodoetano (0,35 ml) y carbonato potásico (0,02 g) en acetonitrilo (1,5 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. El disolvente se evaporó a sequedad. El sólido resultante se repartió entre diclorometano (2 x 15 ml) y agua (30 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El sólido residual se purificó por HPLC dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,033 g).

CL/EM R_t 2,87 min, *m/z* 478 [MH⁺]

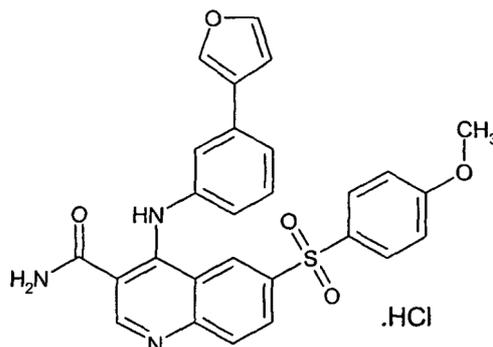
- 15 Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejemplo Número (a)	R ^x O-	Material de partida	Agente alquilante / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
464 HCl		Ejemplo 360	1-yodopropano / Aldrich	492	3,07
465 HCl		Ejemplo 360	2-yodopropano / Aldrich	492	3,00

466 HCl		Ejemplo 360	Yodociclopentano / Aldrich	518	3,24
(a) Forma de sal: HCl = clorhidrato.					

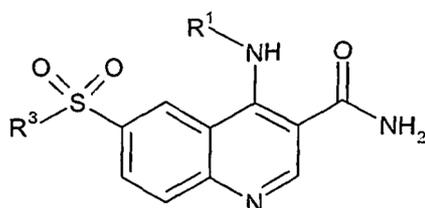
Ejemplo 467: Clorhidrato de 4-([3-(3-furil)fenil]amino)-6-[(4-metoxifenil)sulfonil]quinolin-3-carboxamida

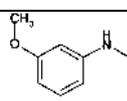
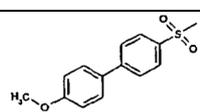
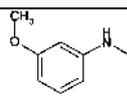
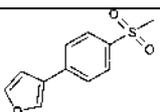


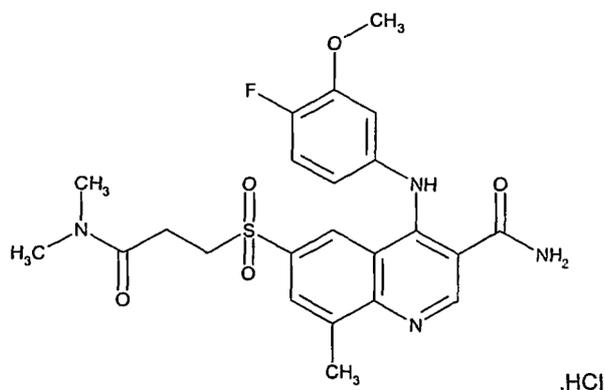
- 5 Una mezcla agitada del Ejemplo 254 (0,051 g), ácido 3-furanborónico (0,017 g, Aldrich), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 g) y una solución 2 M de carbonato sódico (1 ml) en dimetoxietano (2 ml) se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se vertió en una solución 2 M de carbonato sódico y se extrajo en diclorometano (2 x 15 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,026 g).

CL/EM R_t 2,93 min, m/z 500 [MH⁺]

- 10 Los siguientes se prepararon de forma similar:



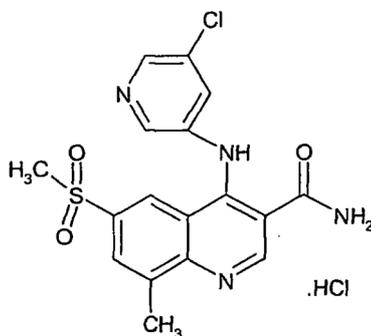
Ejemplo N°	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Ácido borónico / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
468 (a)			Ejemplo 366	ácido [4-(metiloxi)fenil]borónico / Aldrich	540	3,18
469 (b)			Ejemplo 366	ácido 3-furanborónico / Aldrich	500	3,02
(a) El Ejemplo 468 se aisló en forma de la base libre por trituración con éter.						
(b) El Ejemplo 469 se aisló en forma de la base libre por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo.						

Ejemplo 475. Clorhidrato de 6-([3-(dimetilamino)-3-oxopropil]sulfonil)-4-([4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino)-8-metil-3-quinolincarboxamida

5 Una solución del Intermedio 53 (0,04 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se trató con Oxone (0,22 g) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución 1 M de sulfito sódico (1 ml) y se extrajo en diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron usando una frida hidrófoba y se evaporaron a vacío y el producto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y se trató con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,016 g). Después de 5 min, se añadieron clorhidrato de dimetilamina (0,065 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,015 ml) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml).
 10 La solución resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La purificación cromatográfica por SCX (IST Isolute™, 10 g), eluyendo con metanol y amoniaco 2 M/metanol dio un aceite amarillo. La purificación adicional por HPLC dirigida a masas (Procedimiento C) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,009 g).

CL/EM R_t 2,34 min, m/z 489 [MH⁺]

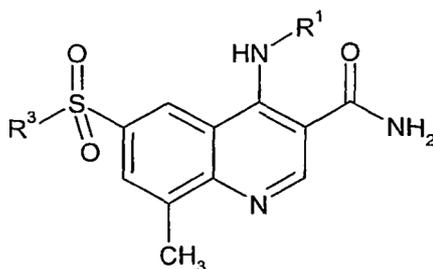
15 **Ejemplo 540.** Clorhidrato de 4-([5-cloro-3-piridinil]amino)-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida

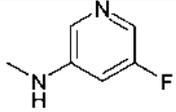
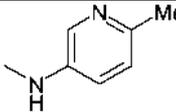
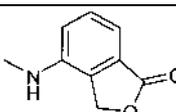
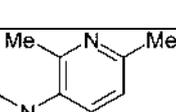


20 A una solución del Intermedio 33 (0,50 g) en *N,N*-dimetilformamida se le añadieron 5-cloro-3-piridinamina (0,032 g; Specs) y clorhidrato de piridina (0,029 g) y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 h. El disolvente se retiró por insuflación en una atmósfera de nitrógeno a 45°C. El residuo se trituró con acetonitrilo y el precipitado resultante se recogió por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo.

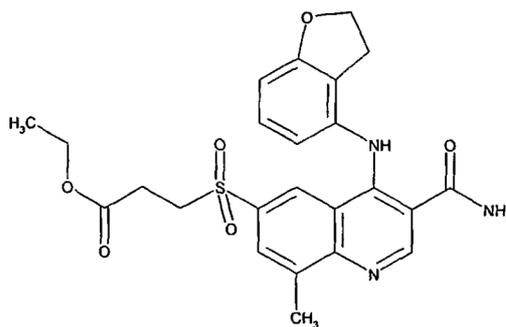
CL/EM R_t 2,25 min m/z 391 [MH⁺]

Los siguientes se prepararon de forma similar:



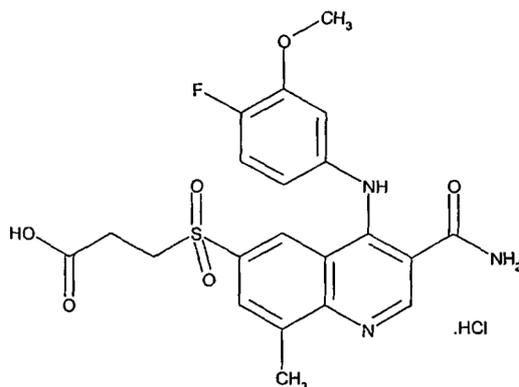
Ej. N° (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
539		MeSO ₂ -	Intermedio 33	5-Fluoro-3-piridinamina / Synchem OHG	(I)	375	2,2
541 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 33	6-Metil-3-piridinamina / AsymChem	(IV)	371	1,79
543 HCl		MeSO ₂ -	Intermedio 33	4-Amino-2-benzofuran-1(3H)-ona / documento EP0529636A1	(II)	412	2,25
601		MeSO ₂ -	Intermedio 33	2,6-dimetil-3-piridilamina / Lancaster	(III)	385	1,76
(a) Forma de sal: HCl = clorhidrato							
(b) Procedimiento de aislamiento:							
(I) Trituración con acetonitrilo seguido de elución a través de un cartucho EFS de aminopropilo con metanol.							
(II) La reacción se realizó a 80°C en acetonitrilo y el producto se aisló por filtración de la mezcla de reacción.							
(III) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A) seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3% en diclorometano.							
(IV) Trituración con acetonitrilo seguido de aislamiento del producto por filtración.							

Ejemplo 480. 3-{[3-(Aminocarbonil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-quinolinil]sulfonil}propanoato de etilo



- 5 A una solución del Intermedio 57 (0,82 g) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se añadió Oxone (4,5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de inactivarse con una solución acuosa de sulfito sódico y extraerse con diclorometano (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron usando una fríba hidrófoba, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,12 g).
- 10 CL/EM R_t 2,61 min *m/z* 484 [MH⁺].

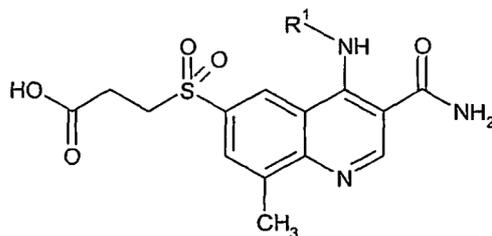
Ejemplo 481. Clorhidrato del ácido 3-{[3-(aminocarbonil)-4-{[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}}-8-metil-6-quinolinil]sulfonil}propanoico



- 5 A una solución del Intermedio 53 (0,8 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se añadió Oxone (4,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h antes de inactivarse con una solución acuosa de sulfito sódico y extraerse con diclorometano (3 x 25 ml). Las fases acuosas se combinaron y se aplicaron a un cartucho Oasis, eluyendo con agua y metanol. Las fracciones de metanol se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a un cartucho EFS (Isolute, fase sólida de aminopropilo), eluyendo con metanol y amoníaco 2 M/metanol; la evaporación de la fracción de metanol/amoniaco dio un aceite naranja. La purificación adicional por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,003 g).

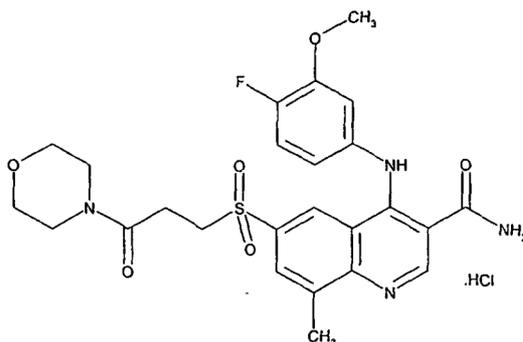
CL/EM R_t 2,23 min *m/z* 462 [MH⁺].

- 10 Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejemplo Número (a)	R ¹ NH-	Material de partida	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
549 HCl		Intermedio 59	432	2,38
550 HCl		Intermedio 60	415	1,92
(a) Formas de sal: HCl = clorhidrato				

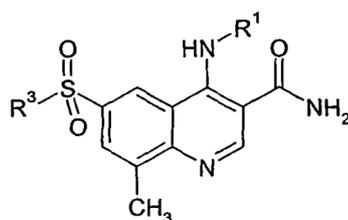
Ejemplo 482. Clorhidrato de 4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-[[3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]sulfonil]-3-quinolincarboxamida



- 5 A una solución del Ejemplo 481 (0,035 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,029 g). Después de 5 min, se añadieron morfolina (0,007 ml, disponible en Aldrich) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,026 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se aplicó directamente a un cartucho SCX (IST Isolute™, 5 g). La elución con metanol y amoníaco 2 M/metanol dio un residuo naranja que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,006 g).

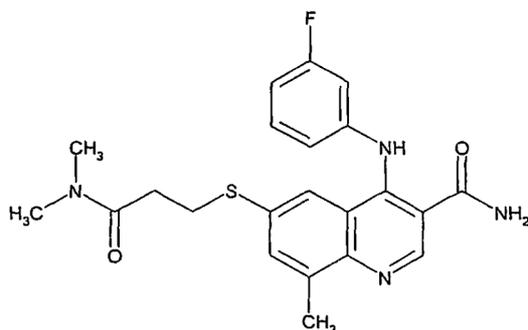
CL/EM R_t 2,37 min m/z 531 [MH⁺].

Los siguientes se prepararon de forma similar:



10

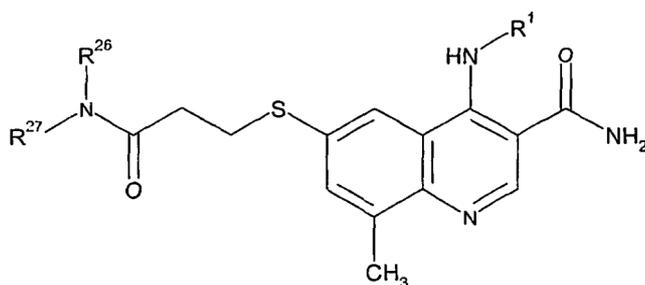
Ejemplo Número (a)	R ³ SO ₂ -	R ¹ NH-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
483 HCl			Ejemplo 481	tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-amina / Aldrich	(II)	545	2,22
484 HCl			Ejemplo 481	1-metil-piperazina / Aldrich	(II)	544	1,84
506 HCl			Ejemplo 550	1-metil-piperazina / Aldrich	(II)	497	1,75
507 HCl			Ejemplo 549	1-metil-piperazina / Aldrich	(II)	514	1,98
(a)	Forma de sal: HCl = clorhidrato						
(b)	Procedimiento de aislamiento: (II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).						

Ejemplo 551. 6-([3-(Dimetilamino)-3-oxopropil]tio)-4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida

5 A una solución del Intermedio 59 (0,04 g) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,038 g). Después de 5 min, se añadieron clorhidrato de dimetilamina (0,026 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se aplicó directamente a un cartucho SCX (IST Isolute™, 5 g), eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol, dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja (0,038 g).

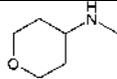
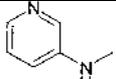
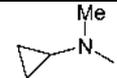
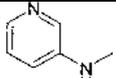
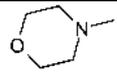
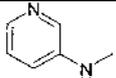
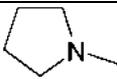
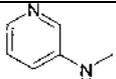
CL/EM R_t 2,39 min m/z 427 [MH⁺].

Los siguientes se prepararon de forma similar:

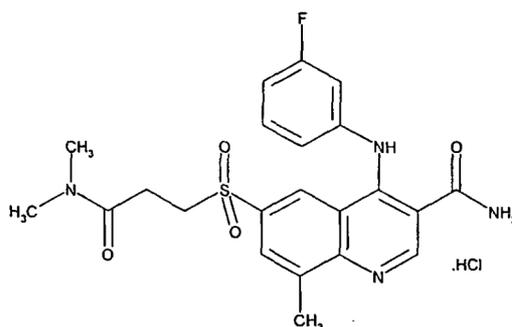


10

Ejemplo Número	R ²⁶ R ²⁷ N-	R ¹ NH-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
552			Intermedio 59	tetrahydro-2H-piran-4-amina / Aldrich	483	2,34
553			Intermedio 59	ciclopropil(metil)amina / Karl Industries	453	2,56
554			Intermedio 59	Morfolina / Aldrich	469	2,36
555			Intermedio 59	Pirrolidina / Aldrich	453	2,49
556			Intermedio 60	Dimetilamina / Aldrich	410	2,03

Ejemplo Número	R ²⁶ R ²⁷ N-	R ¹ NH-	Material de partida	Reactivo de amina / fuente	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
557			Intermedio 60	tetrahidro-2H-piran-4-amina / Aldrich	466	2,01
558			Intermedio 60	ciclopropil(metil)amina / Karl Industries	436	2,20
559			Intermedio 60	Morfolina / Aldrich	452	2,03
560			Intermedio 60	Pirrolidina / Aldrich	436	2,13

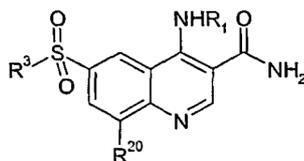
Ejemplo 485. Clorhidrato de 6-([3-(dimetilamino)-3-oxopropil]sulfonil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-8-metilquinolinocarboxamida

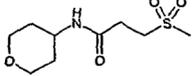
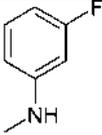
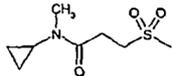
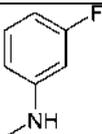
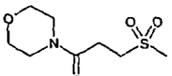
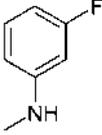
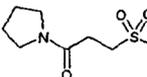
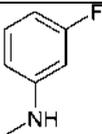
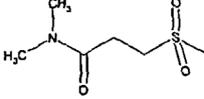
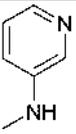
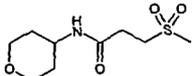
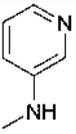
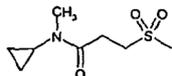
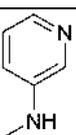
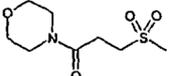
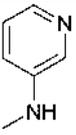
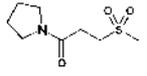
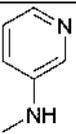
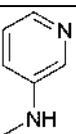


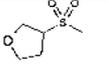
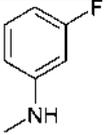
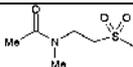
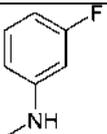
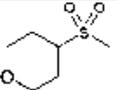
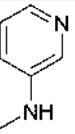
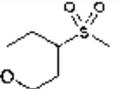
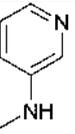
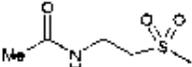
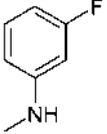
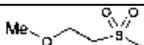
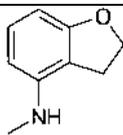
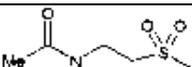
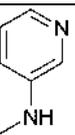
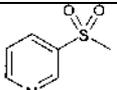
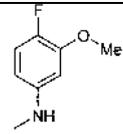
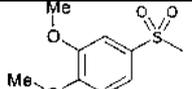
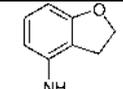
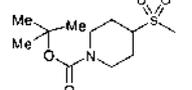
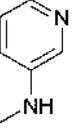
5 A una solución del Ejemplo 551 (0,038 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió Oxone (0,22 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de inactivarse con una solución acuosa de sulfito sódico y extraerse con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron por filtración a través de una fibra hidrófoba y se concentraron a vacío. La purificación por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,015 g).

10 CL/EM R_t 2,31 min *m/z* 459 [MH⁺].

Los siguientes se prepararon de forma similar:

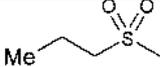
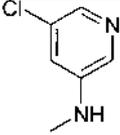
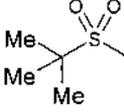
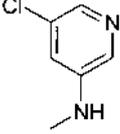


Ejem. Número (a)	R ³ SO ₂ ⁻	Material de partida	R ²⁰ ₋	R ¹ NH-	Procedimiento. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
486 HCl		Ejemplo 552	Me-		(II)	515	2,39
487 HCl		Ejemplo 553	Me-		(II)	485	2,62
488 HCl		Ejemplo 554	Me-		(II)	501	2,38
489 HCl		Ejemplo 555	Me-		(II)	485	2,49
490 HCl		Ejemplo 556	Me-		(II)	442	1,98
491 HCl		Ejemplo 557	Me-		(II)	498	1,95
492 HCl		Ejemplo 558	Me-		(II)	468	2,1
493 HCl		Ejemplo 559	Me-		(II)	484	1,96
494 HCl		Ejemplo 560	Me-		(II)	468	2,04
525 HCOOH		Ejemplo 563	Me-		(I)	413	2,00

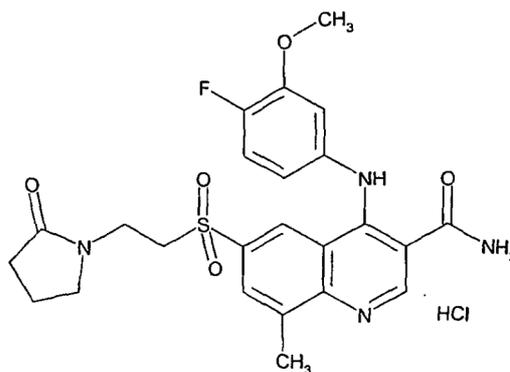
Ejem. Número (a)	R ³ SO ₂ ⁻	Material de partida	R ²⁰ ₋	R ¹ NH-	Procedimiento. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
526		Ejemplo 564	Me-		(I)	430	2,50
527		Ejemplo 681	Me-		(III)	459	2,30
529		Ejemplo 565	Me-		(IV)	444	2,5
530 HCl		Ejemplo 566	Me-		(II)	427	2,00
532		Ejemplo 570	Me-		(V)	445	2,20
533 HCl		Ejemplo 571	Me-		(II)	442	2,3
534 HCOOH		Ejemplo 572	Me-		(I)	428	1,8
535 HCOOH		Ejemplo 573	Me-		(I)	467	2,6
538 HCl		Ejemplo 574	Me-		(II)	520	2,83
568		Ejemplo 569	Me-		(VI)	526	2,60

Ejem. Número (a)	R ³ SO ₂ -	Material de partida	R ²⁰ -	R ¹ NH-	Procedimiento. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
578 HCl		Ejemplo 635	Me-		(II)	385	2,13
579 HCl		Ejemplo 636	Me-		(II)	385	2,08
580 HCl		Ejemplo 637	Me-		(II)	399	2,22
581 HCl		Ejemplo 634	Me-		(II)	371	1,95
582 HCl		Ejemplo 638	Cl-		(II)	391	2,07
583 HCl		Ejemplo 662	Me-		(II)	388	2,33
584 HCl		Ejemplo 664	Me-		(II)	402	2,4
585 HCl		Ejemplo 665	Me-		(II)	416	2,54
666 HCl		Ejemplo 646	Cl-		(II)	425	2,52
667 HCl		Ejemplo 647	Cl-		(II)	439	2,73
668 HCl		Ejemplo 648	Cl-		(II)	439	2,56

Ejem. Número (a)	R ³ SO ₂ ⁻	Material de partida	R ²⁰ ₋	R ¹ NH-	Procedimiento. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
669 HCl		Ejemplo 649	Cl-		(II)	453	2,66
670 HCl		Ejemplo 644	Me-		(II)	419	2,47
671 HCl		Ejemplo 650	Me-		(II)	389	2,28
672 HCl		Ejemplo 651	Me-		(II)	403	2,49
673 HCl		Ejemplo 652	Me-		(II)	403	2,35
674 HCl		Ejemplo 653	Me-		(II)	417	2,47
675 HCl		Ejemplo 655	Cl-		(II)	423	2,49
676 HCl		Ejemplo 656	Cl-		(II)	423	2,43
677 HCl		Ejemplo 657	Cl-		(II)	437	2,54
678 HCl		Ejemplo 642	Me-		(II)	405	2,38

Ejem. Número (a)	R ³ SO ₂ ⁻	Material de partida	R ²⁰ ⁻	R ¹ NH-	Procedimiento. de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
679 HCl		Ejemplo 643	Me-		(II)	419	2,53
680 HCl		Ejemplo 645	Me-		(II)	433	2,67
<p>(a) Forma de sal HCl = clorhidrato HCOOH = formiato</p> <p>(b) Procedimiento de aislamiento:</p> <p>(I) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A)</p> <p>(II) HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C)</p> <p>(III) Tratamiento acuoso</p> <p>(IV) Intercambio iónico SCX eluyendo con amoniaco 2 M en metanol</p> <p>(V) Trituración con metanol y recogida del producto por filtración</p> <p>(VI) Cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/acetato de etilo</p>							

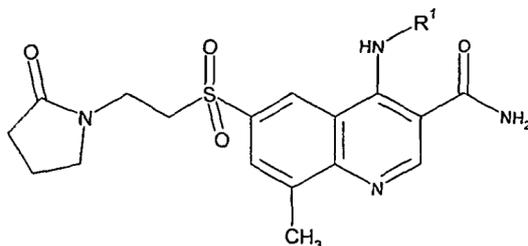
Ejemplo 495. Clorhidrato de 4-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino}-8-metil-6-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil]sulfonil}-3-quinolincarboxamida



- 5 A una solución del Ejemplo 477 (0,03 g) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 4-bromobutirato de etilo (0,01 ml, disponible en Aldrich). La mezcla se calentó a 120°C durante 48 h. El disolvente se evaporó a vacío. La purificación por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,007 g).

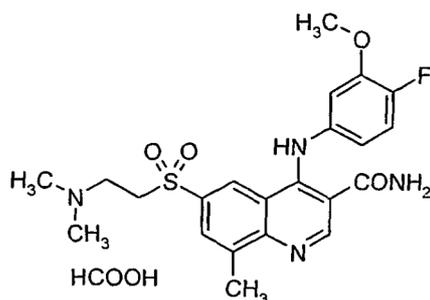
CL/EM R_t 2,3 min *m/z* 501 [MH⁺].

Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejemplo Número (a)	R ¹ NH-	Material de partida	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
514 HCl		Ejemplo 561	471	2,29
(a) Forma de sal HCl = clorhidrato				

Ejemplo 518. Sal formiato de 6-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-3-quinolincarboxamida



5

A una mezcla agitada del Ejemplo 477 (0,05 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (1 ml) se añadieron yoduro de metilo (0,033 g) y trietilamina (0,032 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla se aplicó directamente a un cartucho EFS (1 g) y se eluyó con metanol al 4% en clorofórmico; el eluyente se evaporó a vacío y el residuo se purificó usando HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,003 g).

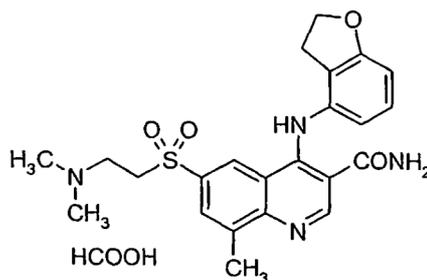
10

CL/EM R_t 2,01 min, *m/z* 461 [MH⁺]

Ejemplo 519. Sal formiato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]-8-metil-3-quinolincarboxamida

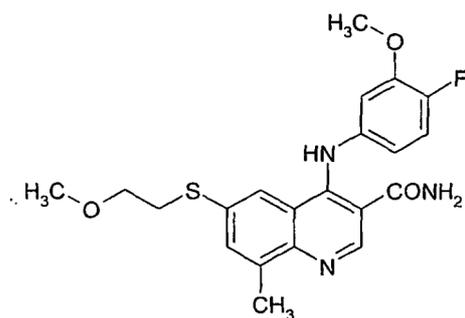
15

El Ejemplo 519 se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 518 a partir del Ejemplo 422, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,005 g).



CL/EM R_t 1,94 min, *m/z* 455 [MH⁺]

Ejemplo 521. 4-[[4-Fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-8-metil-6-[[2-(metiloxi)etil]tio]-3-quinolincarboxamida

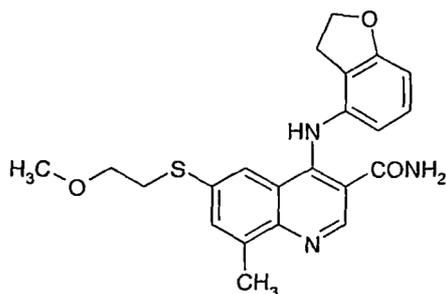


5 A una solución del Ejemplo 337 (0,05 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,015 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, momento en el que se añadió yoduro de metilo (0,0078 ml); la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y agua, las fases se separaron mediante una fibra hidrófoba y la fase orgánica se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,025 g).

CL/EM R_t 2,46 min, m/z 416 $[MH^+]$

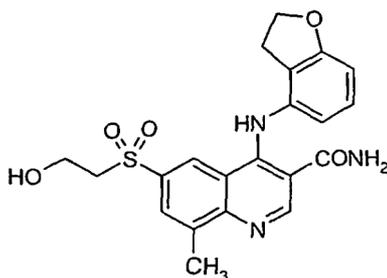
10 Los siguientes se prepararon de forma similar al Ejemplo 528:

Ejemplo 571. 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-([2-(metiloxi)etil]tio)-3-quinolincarboxamida



CL/EM R_t 2,40 min, m/z 410 $[MH^+]$

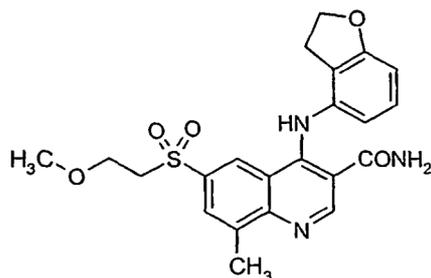
Ejemplo 523. 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-6-([2-hidroxietil]sulfonil)-8-metil-3-quinolincarboxamida



15 A una solución del Ejemplo 528 (0,05 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió Oxone (0,311 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de inactivarse con una solución acuosa de sulfito sódico con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío y la mezcla se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,035 g).

20 CL/EM R_t 2,1 min, m/z 428 $[MH^+]$

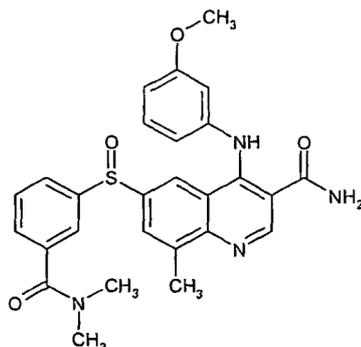
Ejemplo 524. 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-([2-(metiloxi)fenil]sulfonil)-3-quinolincarboxamida



5 A una solución del Ejemplo 523 (0,018 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,0017 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, momento en el que se añadió yoduro de metilo (0,0026 ml), la agitación se continuó durante 18 h a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó. El producto bruto se purificó usando HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,0024 g).

CL/EM R_t 2,3 min, m/z 442 [MH^+]

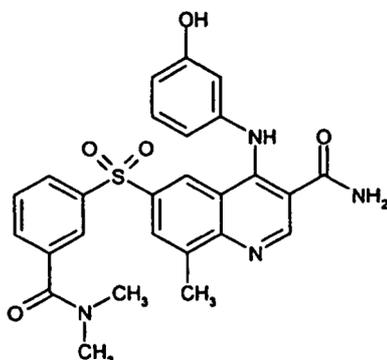
Ejemplo 536. 6-((3-((Dimetilamino)carbonil)fenil)sulfinil)-8-metil-4-((3-(metiloxi)fenil)amino)-3-quinolincarboxamida



10 A una mezcla que contenía el Ejemplo 544 (0,10 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se añadió Oxone(0,253 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h a temperatura ambiente y después se inactivó con una solución de sulfito sódico (0,25 g) en agua (10 ml), se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,028 g).

15 CL/EM R_t 2,24 min, m/z 503 [MH^+]

Ejemplo 537. 6-((3-((Dimetilamino)carbonil)fenil)sulfonil)-4-((3-hidroxifenil)amino)-8-metil-3-quinolincarboxamida

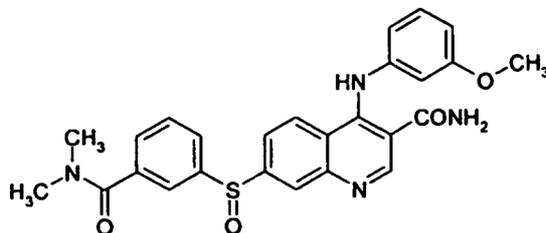


20 Una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 M, 2,2 ml) se añadió gota a gota a una mezcla enfriada con hielo que contenía el Ejemplo 478 (0,35 g) en diclorometano (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se trató con una porción más de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 M, 2,2 ml) y se agitó durante 5 h más. La mezcla se inactivó con metanol (1 ml) y se evaporó a sequedad a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml), el extracto orgánico se evaporó a sequedad a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,075 g).

25

CL/EM R_t 2,46 min, m/z 505 [MH⁺]

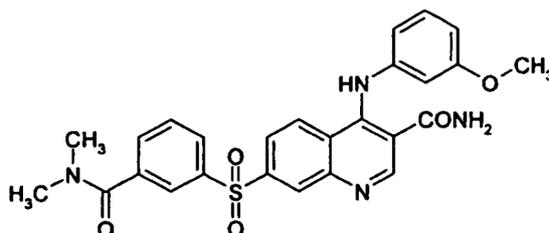
Ejemplo de referencia 575: 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfinil)-4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-3-quinolincarboxamida



- 5 Una mezcla que contenía el Intermedio 65 (0,15 g), paladio al 10% sobre carbono activado (0,04 g) y trietilamina (5 ml) en etanol (25 ml) y *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente durante 4 h. La suspensión se filtró a través de celite, el residuo se lavó con etanol/*N,N*-dimetilformamida (3:1, 50 ml) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,035 g).

10 CL/EM R_t 2,32 min, m/z 489 [MH⁺]

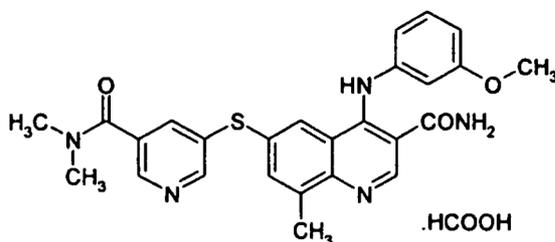
Ejemplo de referencia 545: 7-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfinil)-4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-3-quinolincarboxamida



- 15 Se añadió en porciones Oxone(0,22 g) a una solución agitada del Ejemplo 575 (0,035 g) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h, se añadió una porción más de Oxone(0,17 g) y la mezcla se agitó durante 5 h más. La reacción se interrumpió con una solución de sulfito sódico (1,2 g) en agua (15 ml), se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml)U. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color ante (0,035 g).

20 CL/EM R_t 2,66 min, m/z 505 [MH⁺]

Ejemplo 576. 6-({5-[(Dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}tio)-8-metil-4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-3-quinolincarboxamida, sal formiato



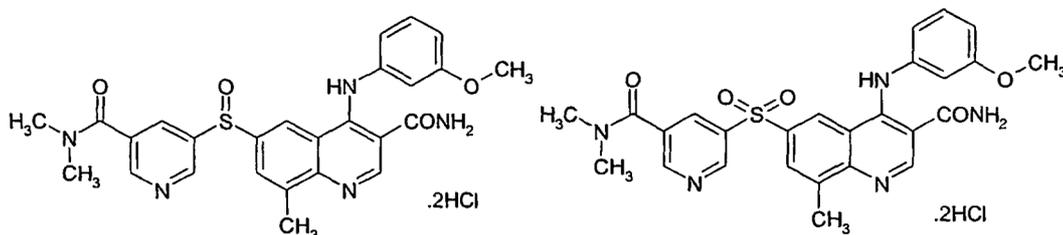
- 25 Una mezcla agitada del Intermedio 45 (0,47 g), Intermedio 69 (0,37 g), yoduro de cobre (0,06 g) y carbonato potásico (0,47 g) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (10 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,1 g).

30 CL/EM R_t 2,35 min, m/z 488 [MH⁺]

Ejemplo 547. Clorhidrato de 6-({5-[(dimetilamino)carbonil]-3-piridinil}sulfinil)-8-metil-4-{{3-(metiloxi)fenil}amino}-3-

quinolincarboxamida y

Ejemplo 546. Clorhidrato de 6-((5-((dimetilamino)carbonil)-3-piridinil)sulfonil)-8-metil-4-((3-(metiloxi)fenil)amino)-3-quinolincarboxamida



5 Ejemplo 547

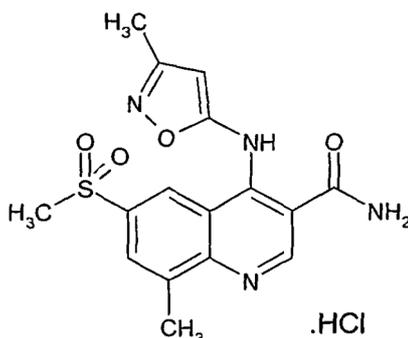
Ejemplo 546

Se añadió en porciones Oxone(1,2 g) a una solución agitada del Ejemplo 576 (0,1 g) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h y después se inactivó con una solución de sulfito sódico (3 g) en agua (30 ml). La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó usando HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C), dando el **Ejemplo 546** en forma de un sólido amarillo (0,010 g) y el **Ejemplo 547** en forma de un sólido amarillo (0,041 g).

Ejemplo 546: CL/EM R_t 2,57 min, m/z 520 [MH⁺]

Ejemplo 547: CL/EM R_t 2,12 min, m/z 504 [MH⁺]

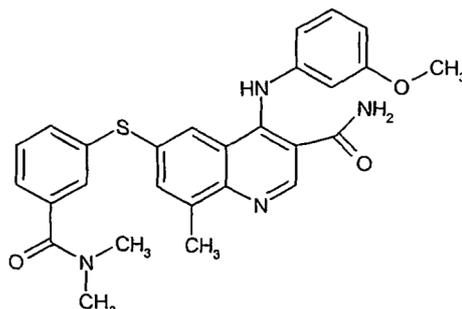
15 **Ejemplo 586.** Clorhidrato de 8-metil-4-[(3-metil-5-isoxazolil)amino]-6-(metilsulfonil)-3-quinolincarboxamida



A una suspensión agitada de hidruro sódico (0,008 g; dispersión al 60% en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida seca (1 ml) se añadió [(3-metil-5-isoxazolil)metil]amina (disponible de Aldrich) (0,020 g) y la mezcla se calentó a 80°C durante 30 min. Se añadió una suspensión del Intermedio 33 (0,020 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla se inactivó mediante la adición gota a gota de etanol (0,1 ml). La mezcla se cargó en un cartucho SCX de 2 g, se lavó con metanol y el producto se eluyó con amoniaco "880" al 10% en metanol. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,009 g).

CL/EM R_t 2,23 min, m/z 361 [MH⁺]

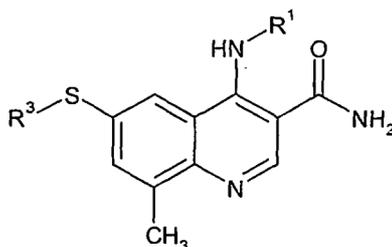
25 **Ejemplo 544.** 6-((3-((Dimetilamino)carbonil)fenil)tio)-8-metil-4-((3-(metiloxi)fenil)amino)-3-quinolincarboxamida



- 5 Una mezcla agitada del Intermedio 45 (50 g), Intermedio 28 (40 g) y carbonato potásico (40 g) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (500 ml) se purgó de aire (por evacuación del recipiente y relleno tres veces con nitrógeno) y se dejó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de cobre (I) (5 g) y la mezcla se calentó a 90°C durante 23 h. La mezcla se enfrió a 20°C y se vertió en agua (2,5 l). El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se dejó parcialmente seco por aspiración. El sólido húmedo se disolvió en cloroformo (4 l) y se lavó con una solución 1 N de hidróxido sódico (1 l), seguido de agua (2 x 1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó, dejando un sólido pegajoso. El sólido se cristalizó en etanol caliente (650 ml), dando el compuesto del título en forma de un sólido (45,1 g).

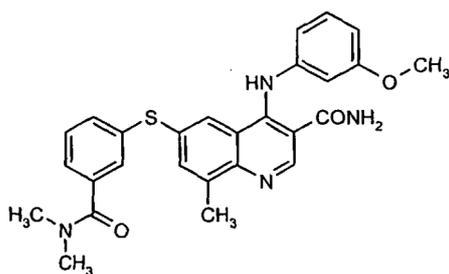
CL/EM R_t 2,60 min, *m/z* 487 [MH⁺].

- 10 Los siguientes se prepararon de forma similar:



Ejemplo Número (a)	R ¹ NH-	R ³ S-	Material de partida	Procedimiento de aislamiento (b)	EMCL MH ⁺	EMCL R _t (min)
562			Intermedio 45	(I)	417	2,27
573 HCl			Intermedio 35	(II)	435	2,56
574			Intermedio 36	(III)	487	2,86
(a)	Forma de sal: HCl = clorhidrato					
(b)	Procedimiento de aislamiento:					
(I)	Tratamiento acuoso seguido de trituración con éter y filtración.					
(II)	HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).					
(III)	Trituración con éter y filtración.					

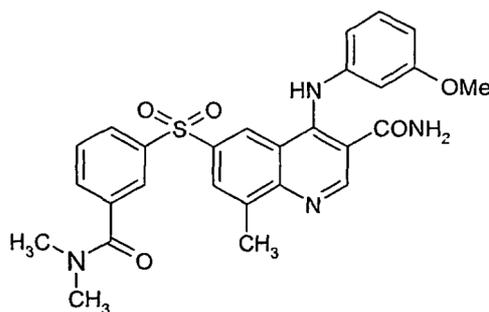
Ejemplo 544. 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}tio)-8-metil-4-[[3-(metiloxi)fenil]amino]-3-quinolincarboxamida (síntesis alternativa)



5 El Intermedio 45 (5,0 g), el Intermedio 28 (2,89 g), yoduro de cobre (0,506 g) y carbonato potásico (2,94 g) se añadieron a 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (DMPU, 25 ml) y la suspensión agitada resultante se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 7 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron DMPU (20 ml) y agua (80 ml) que contenía piridina (0,43 g) y la suspensión se calentó a 100°C. La solución resultante se sembró con cristales del Ejemplo 544 y se agitó durante 1 h a 100°C. La suspensión se enfrió gradualmente durante 6 h, dejando que cristalizase el producto. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó a 40°C a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (3,9 g).

10 CL/EM R_t 2,58 min, *m/z* 487 [MH⁺].

Ejemplo 478. 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-[(3-(metiloxi)fenil]amino)-3-quinolincarboxamida (síntesis alternativa)



15 A una solución del Ejemplo 544 (29 g) en *N,N*-dimetilformamida (290 ml) enfriada en un baño de agua se añadió en porciones Oxone (87 g) durante 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h y después se vertió en una solución enfriada (5°C) de metabisulfito sódico (45 g) en agua (2 l). Después de agitar durante 35 min, la mezcla se extrajo con cloroformo (2 l + 3 x 800 ml). Los extractos de cloroformo combinados se lavaron con agua (3 x 600 ml) y los lavados acuosos se extrajeron con cloroformo (600 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó, dejando un sólido que se secó a vacío a 40°C durante 3 días, proporcionando el compuesto del título (27,8 g).

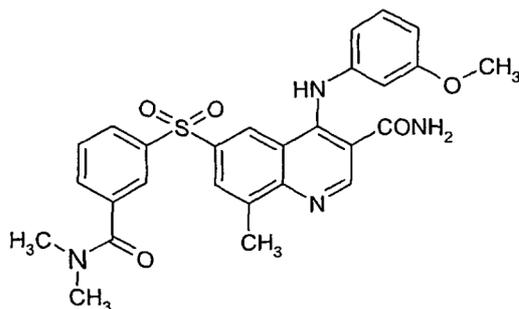
20 del título (27,8 g).

CL/EM R_t 2,62 min, *m/z* 519 [MH⁺].

El sólido se cristalizó en etanol caliente que contenía agua al 20% (5 l), dando el compuesto del título (20,2 g).

CL/EM R_t 2,62 min, *m/z* 519 [MH⁺].

25 **Ejemplo 478.** 6-({3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-[(3-(metiloxi)fenil]amino)-3-quinolincarboxamida (procedimiento alternativo)

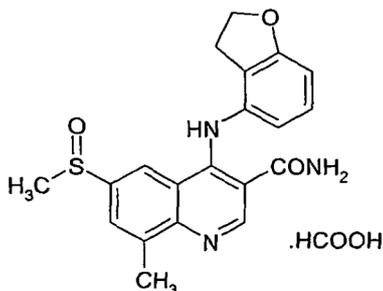


A una solución del Ejemplo 544 (3,5 g) en ácido acético glacial (18 ml) y agua (3,5 ml) se añadió en porciones de

5 Oxone (5,76 g) durante 15 min. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 20°C y el exceso de Oxone se inactivó con una solución de sulfito sódico (0,545 g) en agua (3,5 ml). La mezcla se diluyó con ácido acético glacial (11 ml) y agua (21 ml), se calentó a 90°C, se trató gota a gota durante 30 min con hidróxido sódico acuoso 2 M (20 ml) y se enfrió a 25°C durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (25 ml x 3) y se secó a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,0 g).

CL/EM R_t 2,54 min, *m/z* 519 [MH⁺].

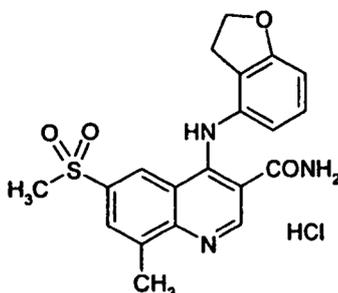
Ejemplo 588: Sal formiato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfinil)-3-quinolincarboxamida



10 A una suspensión del Ejemplo 577 (0,04 g) en metanol (10 ml) se añadió peryodato sódico (0,023 g) en agua (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se purificó usando HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,017 g).

CL/EM R_t 2,0 min, *m/z* 382 [MH⁺]

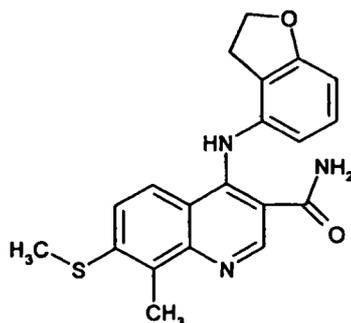
15 **Ejemplo 307.** Clorhidrato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-6-(metilsulfonyl)-3-quinolincarboxamida (síntesis alternativa).



20 A una solución del Ejemplo 577 (0,04 g) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se añadió Oxone (0,337 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se inactivó mediante la adición de una solución al 10% de sulfito sódico (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,018 g).

CL/EM R_t 2,2 min, *m/z* 398 [MH⁺]

Ejemplo de referencia 688. 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-7-(metiltio)-3-quinolincarboxamida

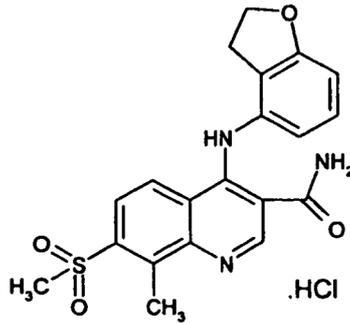


25 Una mezcla agitada del Intermedio 104 (0,50 g), metanotiolato sódico (0,35 g), carbonato potásico (0,43 g) y yoduro de cobre (I) (0,025 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno

durante 18 h. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (50 ml) y se agitó durante 15 min. El material sólido se separó por filtración, se secó a vacío a 80°C durante 2 h y se llevó a ebullición en etanol:agua (50 ml) durante 30 min. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,163 g).

5 CL/EM R_t 2,40 min, *m/z* 366 [MH⁺]

Ejemplo de referencia 548. Clorhidrato de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilamino)-8-metil-7-(metilsulfonyl)-3-quinolinocarboxamida

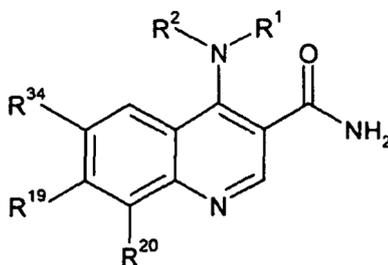


10 El Ejemplo 548 se preparó a partir del Ejemplo 688 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 129, pero sin la adición de anisol a la mezcla de reacción, usando 10:1 de *N,N*-dimetilformamida:agua como disolvente, y purificando por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C).

CL/EM R_t 2,50 min, *m/z* 398 [MH⁺]

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración inhalada que comprende un compuesto de fórmula (I) o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5 en la que

R¹ es

alquilo C₁₋₆;

cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇(alquilo C₁₋₄)-, en el que el cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O y OH;

10 cicloalquilo C₄₋₇ condensado con un anillo arilo;

arilo o aril(alquilo C₁₋₆)-, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-CONR⁶-, alquil C₁₋₆-CO-, halógeno, -CF₃, -(CH₂)_mOH, -OCF₃, alcoxi C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆(alquilo C₁₋₄)-, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₂₋₆-, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, -CN, R⁴R⁵NCO, R⁷R⁸N-, R⁹R¹⁰NCONR¹¹-, HO(CH₂)₂₋₆O-, R¹²R¹³NSO₂(CH₂)_m-, (4-morfolinil)-alcoxi, C₂₋₆-, -NR¹⁴SO₂-alquilo C₁₋₆, ariloxi, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆), CO₂H, R²¹R²²N-(alquilo C₁₋₄)-, alcoxi C₁₋₆-CONR²³(CH₂)_m-, arilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆);

15 arilo condensado con un anillo cicloalquilo C₄₋₇, en el que el anillo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más =O;

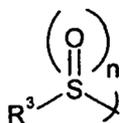
20 arilo condensado con un anillo heterociclilo, en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de =O, -COC-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄;

heteroarilo o heteroaril-(alquilo C₁₋₆)-, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁₋₆, aril-(alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆-CO; o

heterociclilo opcionalmente condensado con un anillo arilo o heteroarilo;

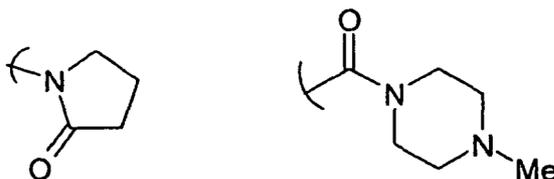
R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R³⁴ es hidrógeno o un grupo de fórmula:



en la que R³ es

30 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, -NR¹⁶COR¹⁵, -NR¹⁷R¹⁸, -CO₂R²⁴, alcoxi C₁₋₆-CONR²⁵-, -CONR²⁶R²⁷, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-SO₂NR³³-, o un grupo que tiene una de la siguientes fórmulas;



cicloalquilo C₃₋₇;

5 arilo o aril-(alquilo C₁₋₆)-, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆-, halógeno-, alcoxi C₁₋₆-, -CO₂R²⁸, -CH₂CO₂H, -OH, arilo (opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆), heteroarilo, -CONR²⁹R³⁰, cicloalcoxi C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-(alcoxi C₁₋₆)-, -CF₃;

heteroarilo o heteroaril-(alquilo C₁₋₆)-, en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆ o -CONR²⁹R³⁰; o

10 heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-CO-, cicloalquil C₃₋₇-CO-, heteroaril-CO- (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₆-CO-, aril-CO-, R³¹R³²NCO-, alquil C₁₋₆-SO₂-, aril-SO₂-, heteroaril-SO₂ (opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-CONH-).

El heterociclilo está unido al resto S(=O)_n a través de un átomo de carbono.

m es 0-6;

15 n es 0, 1 ó 2;

R¹⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R²⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno o alcoxi C₁₋₆;

R⁴⁻¹⁸, R²¹⁻²⁵, R²⁸ y R³¹⁻³³ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆;

R²⁶ y R²⁷ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo;

20 R²⁹ y R³⁰ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con OH;

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R¹⁷ y R¹⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

25 R²¹ y R²² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R²⁶ y R²⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo;

R²⁹ y R³⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo tal como morfolina;

R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterociclilo.

30 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es:

6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonyl)-8-metil-4-[(metiloxi)fenil]amino)-3-quinolinacarboxamida

3. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-2 que es un polvo seco.

4. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-3 que además comprende un antagonista muscarínico.

35 5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el antagonista muscarínico es bromuro de ipatropio, bromuro de oxitropio o bromuro de tiotropio

6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el antagonista muscarínico es bromuro de tiotropio.

40 7. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-6, que además comprende un agonista β₂ adrenoreceptor.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en el que el agonista β adrenoreceptor es un agonista β₂

adrenoreceptor de acción prolongada.

9. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

10. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-9 para el tratamiento de la EPOC.

5 11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 para el tratamiento del asma.