

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 274**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 219/06 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 215/54 (2006.01)

C07D 217/26 (2006.01)

C07D 235/24 (2006.01)

C07D 237/26 (2006.01)

C07D 333/68 (2006.01)

C07D 233/62 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2007 E 07805258 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **15.04.2009 EP 2046789**

54 Título: **Análogos marcados de halobenzamidas como radiofármacos**

30 Prioridad:

27.07.2006 FR 0653138

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.01.2013

73 Titular/es:

**INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA
RECHERCHE MEDICALE (INSERM) (50.0%)
101, RUE DE TOLBIAC
75013 PARIS, FR y
UNIVERSITE D'AUVERGNE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MADELMONT, JEAN-CLAUDE;
CHEZAL, JEAN-MICHEL;
CHAVIGNON, OLIVER;
TEULADE, JEAN-CLAUDE y
MOINS, NICOLE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 394 274 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

Análogos marcados de halobenzamidas como radiofármacos.

5 La presente invención se refiere al uso de análogos aromáticos y heteroaromáticos de halobenzamidas marcados con un isótopo radioactivo adecuado como radiofármaco para el diagnóstico médico por imágenes positrónicas y gamma escintigráficas, o para el tratamiento radioterapéutico interno de melanoma, y también a algunos nuevos análogos aromáticos y heteroaromáticos de halobenzamidas.

10 El melanoma es uno de los tumores de piel más peligrosos, con una incidencia lenta pero firmemente creciente. Específicamente, la incidencia actual de melanoma cutáneo está próxima a 10000 nuevos casos diagnosticados por año en Francia. Éste es un cáncer altamente invasivo, cuyo desarrollo es rápidamente mortal en la fase metastásica. La supervivencia de 5 años no supera el 14%, excepto en el caso en el que el grosor del tumor es menor que 0,76 mm. En el caso en el que la lesión supera este grosor, este tumor da metástasis de una manera silenciosa y no predecible. Esta es la razón por la que actualmente se está llevando a cabo una investigación en busca de un método de investigación que haga posible la evaluación temprana tanto de la extensión local como de la extensión distante del tumor.

15 Durante la última década, se han experimentado un número de productos radiofarmacéuticos, seleccionados en busca de su afinidad potencial por la melanina, pero muy pocos han tenido un desarrollo clínico satisfactorio.

20 Se debería explicar que los productos radiofarmacéuticos comprenden dos componentes fundamentales, siendo uno radioactivo y siendo el otro no radioactivo. El componente radioactivo hace posible la detección del producto en el contexto del diagnóstico, y constituye el agente activo en el caso de uso terapéutico. Está compuesto de un radionúclido con propiedades físicas apropiadas. El componente no radioactivo, por su parte, está compuesto de una molécula o trazador, opcionalmente biológico, destinado a acumularse en el órgano diana, en este caso, en el contexto de la presente invención, en el melanoma, y asegurar la absorción de radioactividad por este último. Este componente no radioactivo determina el comportamiento biológico del producto radiofarmacéutico en el cuerpo, en particular con respecto a la especificidad y el perfil farmacocinético.

25 Más particularmente, en el diagnóstico médico por la imagen, se han desarrollado anticuerpos monoclonales que seleccionan específicamente como diana al melanoma. Además, se han estudiado en el hombre diversas moléculas que presentan una afinidad por el melanoma, después de marcarlas con ¹²³I: azul de metileno, *N*-[3-(4-morfolino)propil]-*N*-metil-2-hidroxi-5-yodo-3-metilbencilamina (ERC9) y estructuras benzamídicas.

30 Además, el documento EP 458886 describe compuestos de uso en el diagnóstico y tratamiento de melanoma maligno. En particular, *N*-(2-dietilaminoetil)-4-yodobenzamida (BZA) forma el objeto de estudios más detallados, y también *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodobenzamida (BZA2), en la aplicación del diagnóstico médico por la imagen, y más particularmente para la detección escintigráfica de melanoma ocular primario y metástasis de melanomas cutáneos y oculares.

35 La patente US nº 5.911.970, por su parte, describe, entre otros, otros compuestos derivados de benzamida que presentan una elevada especificidad y afinidad con respecto a la superficie de células cancerosas.

De este modo, por un lado, existe la necesidad de disponer de un trazador específico que haga posible, desde el momento del diagnóstico, llevar a cabo una evaluación de la extensión de la enfermedad y después, subsiguientemente, la monitorización. Tal trazador haría posible ventajosamente el diagnóstico diferencial de melanoma ocular, lesión primaria, que a menudo es difícil de identificar.

40 Por otro lado, los tratamientos siguen siendo derrotados con respecto a melanoma diseminado, y es esencial el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos específicos para el tratamiento de melanoma.

45 Esto es debido a que, mientras que el tratamiento quirúrgico de melanoma sigue siendo la mejor arma (tumores cutáneos primarios operables y sitios secundarios aislados), la baja efectividad de los tratamientos proporcionados hasta la fecha con respecto a la enfermedad diseminada ilustra la necesidad de desarrollar un tratamiento de melanoma mediante radioterapia interna vectorizada. Hasta la fecha, los primeros resultados experimentales, llevados a cabo con un análogo α -MSH, son muy preliminares, y todavía se ha de determinar el trazador ideal.

De este modo, el objetivo de la presente invención es la selección como diana de lesiones melanóticas mediante el desarrollo de moléculas que, administradas al cuerpo, harán posible vectorizar un radioisótopo. Este objetivo da como resultado dos campos de aplicaciones, a saber, el diagnóstico médico por la imagen y la radioterapia.

50 De este modo, los compuestos según la invención son ventajosos tanto por su uso en diagnóstico médico por la imagen, a saber, para el diagnóstico de melanoma maligno, como en radioterapia interna vectorizada, seleccionando como dianas más particularmente a lesiones secundarias y lesiones oculares primarias. Una de las ventajas principales de los compuestos según la presente invención reside precisamente en su potencialidad mixta. En otras palabras, según las variaciones químicas bajo consideración, sus comportamientos respectivos en el cuerpo los destinan más particularmente para uso en el diagnóstico médico por la imagen, para su uso en radioterapia u otros,

55

y esta categoría de compuestos puede ser particularmente atractiva para uso tanto el diagnóstico médico por la imagen como en radioterapia.

Los ejemplos dados más abajo ilustran claramente, para unos pocos compuestos, estos diversos comportamientos en términos de especificidad, de duración de radioactividad, o de eficacia antitumoral.

- 5 Finalmente, algunos compuestos que corresponden a la fórmula general de los compuestos según la invención, cuando no están marcados, también pueden mostrar una actividad antitumoral innata. De este modo, en este caso específico, esto equivale a decir que el componente no radioactivo definido anteriormente puede presentar, además de su papel de seleccionador de la diana del melanoma y/o de promover la absorción de radioactividad, un papel de agente citotóxico per se.
- 10 En consecuencia, esta categoría particular de compuestos, cuyo uso es la materia objeto de la presente invención, para algunos ya conocida por su actividad contra el cáncer cuando están desprovistos de radionúclidos, en particular vía el modo de acción de agentes intercalantes, puede mostrar la ventaja de hacer posible una aplicación radioterapéutica que se puede combinar con una aplicación en quimioterapia. La referencia es entonces a compuestos destinados a una aplicación en radioquimioterapia. Sin embargo, es claramente la actividad vía el marcado mediante un isótopo radioactivo la que se selecciona como diana en la presente invención. En otras palabras, la posible actividad relacionada con el mecanismo de acción innata al compuesto no marcado sólo generalmente se ha de considerar como una ventaja adicional.

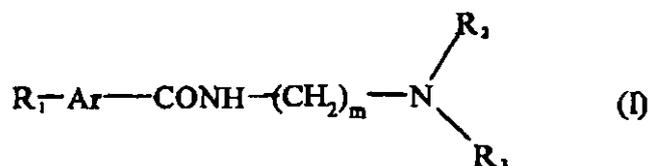
20 En particular, se puede hacer mención, entre compuestos no marcados que muestran una actividad citotóxica innata que se puede usar, tras el marcado, en la radioquimioterapia del melanoma, de ciertos compuestos descritos en los documentos WO93/24096, WO98/17649 o US 6821983 como análogos de acridinacarboxamida ("DACA"). La selección como diana de melanoma no ha sido demostrada hasta ahora para estos compuestos. Las dos publicaciones siguientes:

- Osman, S., Rowlinson-Busza, G., Luthra, K. S., Aboagye, E. O., Brown, G. D., Brady, F., Myers, R., Gamage, S. A., Denny, W. A., Baguley, B. C., Price, P. M., Cancer Res., 2001, 61, 2935-2944, y
- 25 - Saleem, A., Harte, R. J., Matthews, J. C., Osman, S., Brady, F., Luthra, S. K., Brown, G. D., Bleehen, N., Connors, T., Jones, T., Price, P. M., y Aboagye, E. O., J. Clin. Oncology, 2001, 19, 1421-1429,

describen la biodistribución de DACA marcada con ¹¹C. Sin embargo, estos dos experimentos se refieren a tiempos cortos (< 1 h), y no demuestran una fijación específica de DACA para los tumores melanóticos evaluados.

30 Los derivados de tipo fenazina se describen en particular en el documento WO 2005/118580 y en la publicación S. A. Gamage et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14, 1160-1168, por su actividad innata contra el cáncer. Sin embargo, nunca se ha demostrado el uso de tales derivados de fenazina para la selección como diana de melanoma.

Según un primer aspecto, una materia objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I):



35 en la que

R₁ representa un radionúclido,

Ar es un grupo heteroarílico,

40 m es un número entero que varía de 2 a 4, R₂ y R₃ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo alqueno (C₁-C₆), en el que el grupo heteroarilo es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende 1 ó 2 átomos de hidrógeno, o un núcleo aromático bi- o tricíclico que comprende de 1 a 4 átomos de nitrógeno o que comprende un átomo de azufre, teniendo al menos uno de los anillos 6 miembros anulares, teniendo el otro anillo o anillos condensados 5 ó 6 miembros anulares, siendo posible que dicho grupo heteroarílico esté monosustituido con:

- un átomo de halógeno opcionalmente marcado,
- 45 - un grupo alcoxi (C₁-C₄),

- un grupo alquilo (C₁-C₄),
- un grupo -NO₂,
- un grupo oxo, o
- un grupo anilino el cual puede estar en sí mismo sustituido por 1 a 3 grupos que se pueden escoger de un grupo alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo NHR^e, en el que R^e representa un hidrógeno, o un grupo COR^a, un grupo COOR^a o un grupo SO₂R^a, en los que R^a representa un grupo arilo o un grupo alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

y en la que R₁ está enlazado al núcleo aromático como tal, o, cuando el sustituyente del núcleo aromático es un grupo anilino, R₁ puede estar enlazado al grupo fenilo del grupo anilino,

- 10 y en la que Ar se escoge en un grupo piridilo, fenazinilo, naftiridinilo, indolilo, imidazopiridilo, bencimidazolilo, quinolilo, quinolonilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, benzotienilo, acridinilo o acridonilo, siendo posible que dicho grupo esté monosustituido con un grupo metilo, grupo metoxi o un átomo de halógeno opcionalmente marcado, y un grupo acridinilo sustituido con un grupo anilino el cual puede estar en sí mismo sustituido con 1 a 3 grupos que se pueden escoger de un grupo alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo NHR^e, en el que R^e representa un hidrógeno, o un grupo COR^a, un grupo COOR^a o un grupo SO₂R^a, en los que R^a representa un grupo arilo o un grupo alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, para uso en una composición radiofarmacéutica destinada al diagnóstico y/o tratamiento de melanoma.

- 20 En el contexto de la presente invención, el término "halógeno" se entiende que significa cloro, flúor, bromo, yodo o astato.

Se especifica que, en el contexto de la presente invención, la expresión "núcleo aromático" es distinta de un grupo fenilo.

El término "heteroátomo" se entiende que significa nitrógeno, oxígeno o azufre.

- 25 Dentro del significado de la presente invención, el término "radionúclido" se entiende que significa un isótopo de origen natural o artificial que demuestra propiedades radioactivas. El radionúclido puede ser un radioisótopo escogido de ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹⁸F, ²¹⁰At o ²¹¹At.

Ventajosamente, R₁ es un átomo de yodo escogido de ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I.

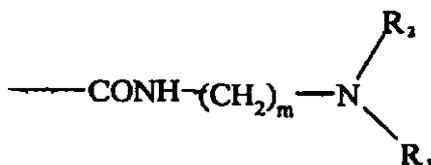
Como ejemplo de un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos, se puede hacer mención de piridina.

- 30 Como ejemplo de núcleo aromático bi- o tricíclico según la invención, se puede hacer mención de los núcleos que tienen benceno como uno de los anillos, incluyendo indol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina o bencimidazol para los biciclos, y acridina y fenazina para los triciclos.

- 35 Como ejemplo de núcleo aromático bi- o tricíclico según la invención, cada uno de los cuales, tomados aisladamente, es un núcleo aromático que comprende al menos un heteroátomo, se puede hacer mención de naftiridina o imidazopiridina para los biciclos.

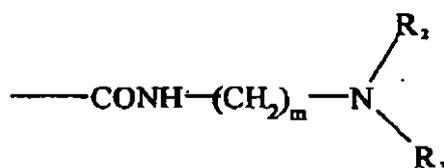
Dentro del significado de la presente invención, el heteroarilo puede estar parcialmente hidrogenado. Sin embargo, para los bi- o triciclos, cada uno de los anillos que los forman, tomados aisladamente, comprende al menos un doble enlace. En el contexto de la presente invención, las expresiones "núcleo aromático", "arilo", y "heteroarilo" incluye todos los isómeros posicionales.

- 40 Según otra forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (I) presenta un núcleo aromático bi- o tricíclico como se define anteriormente, y el grupo R₁ está enlazado a uno de los anillos y el grupo

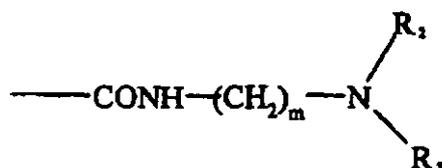


está enlazado con el otro anillo o a uno de los otros anillos que constituyen el grupo bi- o tricíclico.

Según una forma de realización favorecida de la presente invención, cuando Ar comprende un solo anillo, el compuesto preferido de fórmula (I) muestra el grupo R₁ en la posición para con respecto al grupo

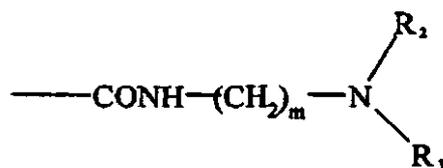


5 Según otra forma de realización favorecida de la presente invención, cuando Ar es un bi- o triciclo, el compuesto preferido de fórmula (I) muestra el grupo R₁ enlazado a uno de los anillos y el grupo



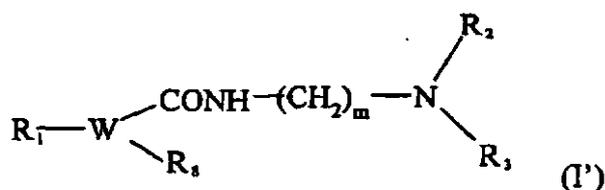
enlazado con el otro anillo o a uno de los otros anillos.

10 Según todavía otra forma de realización favorecida de la presente invención, se da preferencia al uso de un compuesto de fórmula (I), caracterizado porque Ar es un heteroarilo bi- o tricíclico como se define anteriormente, y porque R₁ está enlazado al anillo, tomado aisladamente, que no comprende un heteroátomo o que comprende lo menos del mismo, y el grupo



está enlazado con otro anillo que comprende el mayor número de heteroátomos.

Una materia objeto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula (I')



15 en la que W se selecciona de entre un grupo fenazinilo, imidazopiridilo, quinolilo, quinoxalinilo, acridinilo y acridonilo, siendo posible que dicho grupo acridinilo esté sustituido con un grupo anilino sustituido él mismo con tres grupos,

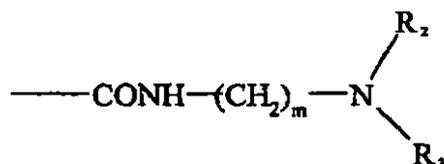
- representando al menos uno de los sustituyentes el grupo alcoxi (C₁-C₄),
- 20 - escogiéndose al menos uno de los sustituyentes de un grupo NHR^e, en el que R^e representa un hidrógeno, o un grupo COR^a, un grupo COOR^a o un grupo SO₂R^a, en el que R^a representa un grupo arilo o un grupo alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con un grupo oxo, y
- representando el sustituyente restante un hidrógeno o átomo de halógeno

R₁, R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

25 R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), un átomo de halógeno opcionalmente marcado, un grupo -SH, un grupo -OH o un grupo -NR₅R₆ en el que R₅ y R₆ pueden representar independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),

para uso en una composición destinada al diagnóstico y/o tratamiento de melanoma.

En las fórmulas que siguen, los grupos de definición variable, en particular los radicales R_1 y R_8 , pueden tomar cualquier posición en el heterociclo. Según una realización específica, el grupo R_1 está enlazado a uno de los anillos, y el grupo

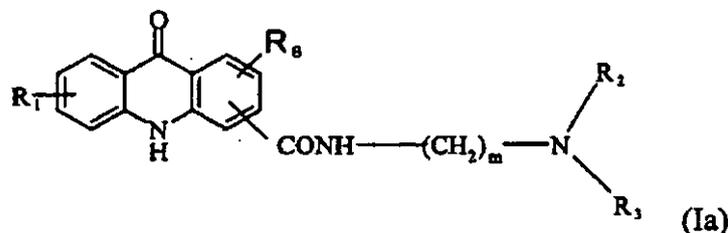


5

está enlazado con el otro anillo o con uno de los otros anillos.

Según todavía otra forma de realización, el radical R_8 está situado, cuando esto es posible, en un anillo distinto de aquel que posee el grupo R_1 .

Una materia objeto de la presente invención es más particularmente un compuesto de fórmula (Ia)



10

en la que

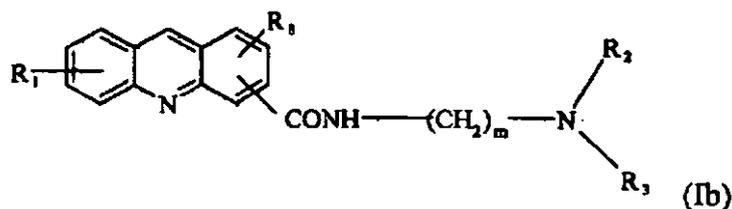
R_1 , R_2 , R_3 y m tienen el mismo significado como antes, y

R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1 - C_4), un grupo alcoxi (C_1 - C_4), un átomo de halógeno opcionalmente marcado, un grupo ---SH , un grupo ---OH o un grupo $\text{---NR}_5\text{R}_6$, en el que R_5 y R_6 pueden representar independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1 - C_4),

15

para su uso en una composición destinada al diagnóstico y/o tratamiento de melanoma.

Además, una materia objeto de la presente invención es más particularmente un compuesto de fórmula (Ib)



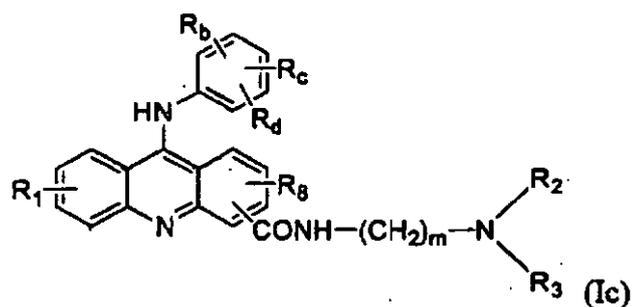
en la que

20 R_1 , R_2 , R_3 y m tienen el mismo significado como antes, y

R_8 es como se define anteriormente,

para uso en una composición destinada al diagnóstico y/o tratamiento de melanoma.

Una materia objeto de la presente invención es también más particularmente un compuesto de fórmula (Ic)



en la que

R₁, R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente,

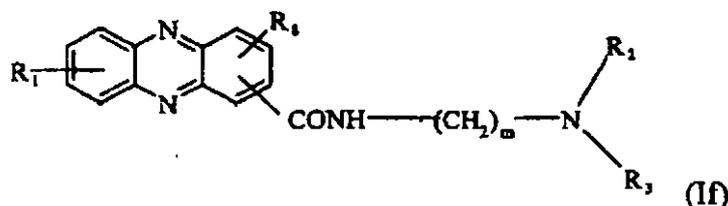
- 5 al menos uno de los sustituyentes escogidos de R^b, R^c y R^d representa un grupo alcoxi (C₁-C₄),

al menos uno de los sustituyentes escogidos de R^b, R^c y R^d se escoge de un grupo NHR^e, en el que R^e representa un hidrógeno, un grupo COR^a, un grupo COOR^a o un grupo SO₂R^a, en los que R^a representa un grupo arilo o un grupo alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con un grupo oxo, y

el sustituyente restante, escogido de R^b, R^c y R^d, representa un hidrógeno o átomo de halógeno,

- 10 para uso en una composición destinada al diagnóstico y/o tratamiento de melanoma.

Otra materia objeto de la presente invención es más particularmente un compuesto de fórmula (If)



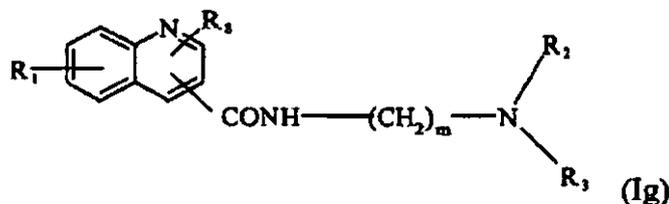
en la que

R₁, R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

- 15 R₈ es como se define anteriormente,

para su uso en una composición destinada al diagnóstico y/o tratamiento de melanoma.

Además, una materia objeto de la presente invención es más particularmente un compuesto de fórmula (Ig)



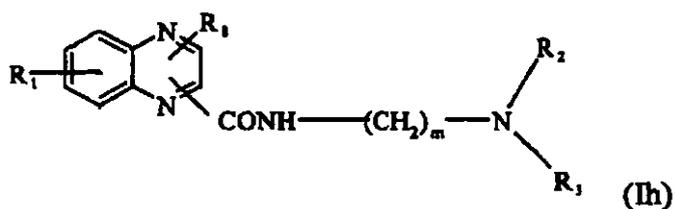
en la que

- 20 R₁, R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente,

para su uso en una composición destinada al diagnóstico y/o tratamiento de melanoma.

Una materia objeto de la presente invención es también más particularmente un compuesto de fórmula (Ih)



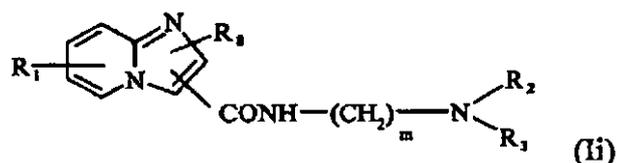
en la que

R₁, R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente,

5 para uso en una composición destinada al diagnóstico y/o tratamiento de melanoma.

Una materia objeto de la presente invención es también más particularmente un compuesto de fórmula (Ii)



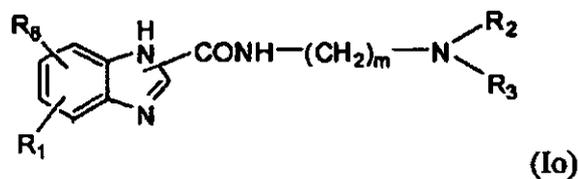
en la que

R₁, R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

10 R₈ es como se define anteriormente,

para uso en una composición destinada al diagnóstico y/o tratamiento de melanoma.

Además, una materia objeto de la presente invención es más particularmente un compuesto de fórmula (Io)



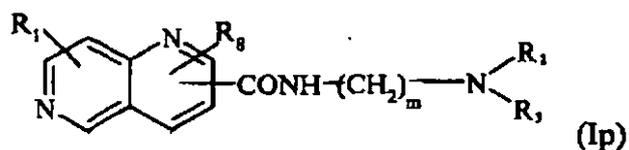
en la que

15 R₁, R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente,

para uso en una composición destinada al diagnóstico y/o tratamiento de melanoma.

Otra materia objeto de la presente invención es más particularmente un compuesto de fórmula (Ip)



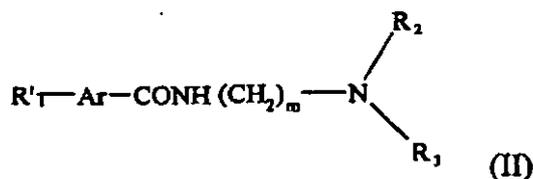
20 en la que

R₁, R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente,

para uso en una composición destinada al diagnóstico y/o tratamiento de melanoma.

Finalmente, según un segundo aspecto, una materia objeto de la presente invención son nuevos compuestos de fórmula (II)



en la que

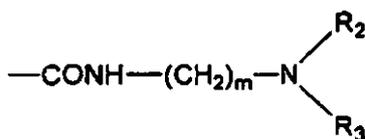
5 R'_1 representa un átomo de halógeno marcado,

m tiene el mismo significado como antes,

R_2 y R_3 representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo (C_1-C_6) o un grupo alquenilo (C_1-C_6), y

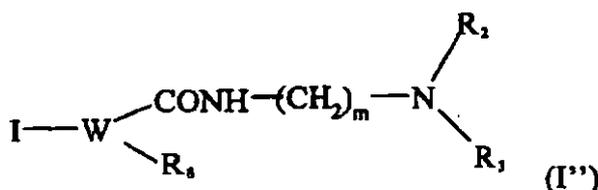
Ar se escoge del grupo piridilo, indolilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, quinolilo, quinolonilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y benzotienilo.

10 Las preferencias que se refieren a las posiciones respectivas del sustituyente R_1 y del grupo



descritos anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula (I) también se aplican a la hora de definir los compuestos de fórmula (II).

15 Además, una materia objeto de la presente invención es más particularmente, según un tercer aspecto, nuevos compuestos de fórmula (I')



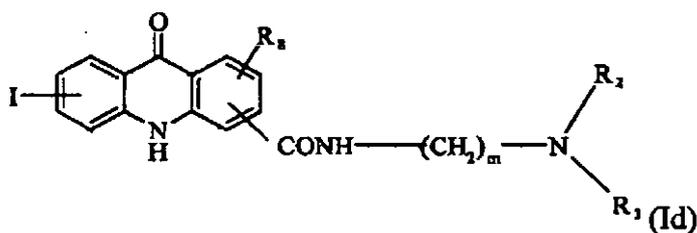
en la que

R_2 , R_3 y m tienen el mismo significado como antes,

R_4 es como se define anteriormente, y

20 W tiene el mismo significado como antes, siendo posible que el átomo de yodo sea ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I o ^{131}I marcado.

Una materia objeto de la presente invención es más particularmente nuevos compuestos de fórmula (Id)

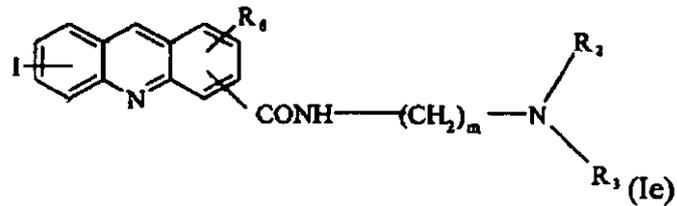


en la que

R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente, siendo posible que el átomo de yodo esté marcado.

Además, una materia objeto de la presente invención es más particularmente nuevos compuestos de fórmula (Ie)

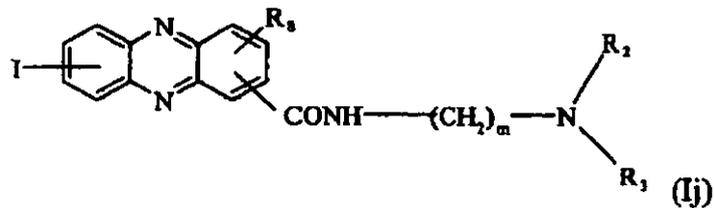


5 en la que

R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente.

Otra materia objeto de la presente invención es más particularmente nuevos compuestos de fórmula (Ij)

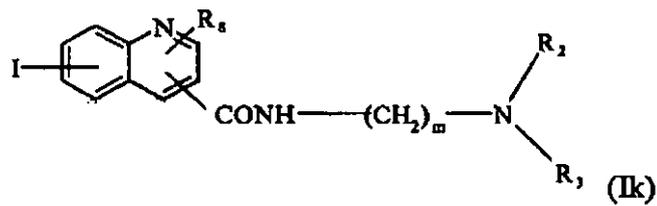


10 en la que

R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente, siendo posible que el átomo de yodo esté marcado.

Además, una materia objeto de la presente invención es más particularmente nuevos compuestos de fórmula (Ik)

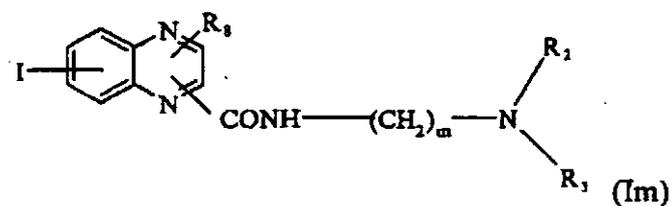


15 en la que

R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente, siendo posible que el átomo de yodo esté marcado.

Además, una materia objeto de la presente invención es más particularmente nuevos compuestos de fórmula (Im)

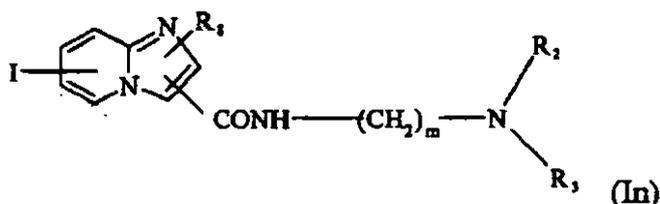


20 en la que

R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente, siendo posible que el átomo de yodo esté marcado.

Además, una materia objeto de la presente invención es más particularmente nuevos compuestos de fórmula (In)

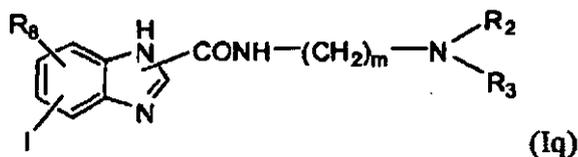


5 en la que

R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente, siendo posible que el átomo de yodo esté marcado.

Otra materia objeto de la presente invención es más particularmente nuevos compuestos de fórmula (Iq)

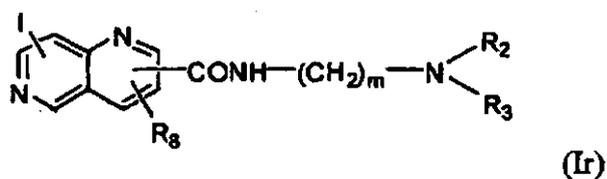


10 en la que

R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente, siendo posible que el átomo de yodo esté marcado.

Además, una materia objeto de la presente invención es más particularmente nuevos compuestos de fórmula (Ir)

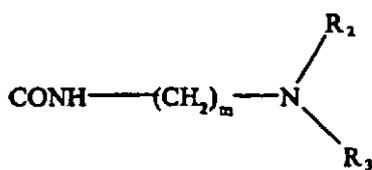


15 en la que

R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes, y

R₈ es como se define anteriormente, siendo posible que el átomo de yodo esté marcado.

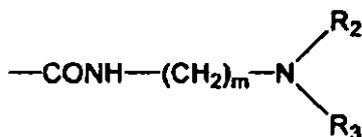
Todas las sustituciones, incluyendo aquellas representadas para los grupos de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ib), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq) e (Ir) con los grupos R₁ y R₈, el átomo de yodo o



20

pueden tener lugar en todas las posiciones posibles del grupo Ar.

Para los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) e (Ie), la sustitución con el grupo



puede tener lugar, en particular, en la posición 4 o en la posición 9 de la acridina, o en la posición 4 de la acridona, que son las posiciones preferidas.

5 Para estos mismos compuestos, el grupo R₁ o el átomo de yodo está preferentemente en la posición 2, 5 ó 7 de la acridina o de la acridona.

Según una realización preferida de la presente invención, el compuesto se escoge de:

- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-6-yodonicotinamida (7);
- Hidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-5-yodoindol-2-carboxamida (10);
- Hidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-4-yodobenzo[b]tiofen-2-carboxamida (13);
- 10 - Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (16);
- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (21);
- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-5-yodobenzimidazol-2-carboxamida (26);
- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida (31);
- Hidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-6-yodo-4-oxoquinolin-3-carboxamida (35);
- 15 - Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-5-yodoisoquinolin-3-carboxamida (39);
- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida (46);
- Dihidrocloruro de N-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida (49);
- Hidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-1-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (55);
- Hidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (60);
- 20 - Hidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-3-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (65);
- Hidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-5-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (69);
- Hidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (78);
- Hidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (84);
- Hidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (87);
- 25 - Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-1-yodoacridin-4-carboxamida (91);
- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-4-carboxamida (95);
- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-3-yodoacridin-4-carboxamida (98);
- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-5-yodoacridin-4-carboxamida (102);
- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-6-yodoacridin-4-carboxamida (107);
- 30 - Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-7-yodoacridin-4-carboxamida (111);
- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-8-yodoacridin-4-carboxamida (115);
- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-9-carboxamida (120);
- Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-2,7-di-yodoacridin-9-carboxamida (122);
- 35 - Dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-2-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (125);

- Dihidrocloreuro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (127);
- Dihidrocloreuro de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (129);
- 5 - Dihidrocloreuro de *N*-(2-dietilaminoetil)-9-(5-yodo-4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (137);
- Dihidrocloreuro de *N*-(2-dietilaminoetil)-8-yodo-1,6-naftiridin-2-carboxamida (142);
- Dihidrocloreuro de *N*-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida (144);
- Dihidrocloreuro de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodofenazin-1-carboxamida (151);
- 10 - y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para el grupo de los compuestos de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II), m es preferentemente igual a 2 ó 4.

- Los compuestos de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. De este modo, pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.
- 15

- Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II) incluyen las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, trifluoroacético, propiónico, oxálico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, glutámico, benzoico, toluenosulfónico, metanosulfónico, esteárico y láctico.
- 20

Los compuestos de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II) o sus sales, pueden formar solvatos (a saber, hidratos); la invención incluye tales solvatos.

- En comparación con los compuestos descritos en el documento EP 458886, y más particularmente con *N*-(2-dietilaminoetil)-4-yodobenzamida (BZA), para algunos compuestos marcados según la presente invención se podrían observar mejoras en términos de especificidad y/o de afinidad por el órgano diana, a saber, el melanoma, y/o en términos de perfil farmacocinético y/o de eficacia antitumoral.
- 25

- Cuando los compuestos según la invención de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II) se usan con fines de diagnóstico médico por la imagen, R₁ es preferentemente un radionúclido que posee emisión γ o β^+ , que se puede detectar según técnicas de formación de radioimágenes convencionales, por ejemplo formación de imágenes escintigráficas mediante tomografía de emisión de un solo fotón (SPET) y mediante tomografía de emisión positrónica (PET).
- 30

- Tal radionúclido que posee una emisión γ o β^+ muestra ventajosamente una energía óptima para la medida por medio de una cámara γ o una cámara PET. En particular, se puede hacer mención, como radionúclidos aceptables para el diagnóstico médico por la imagen, de ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁸F, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br y ⁷⁷Br.
- 35

¹²³I es particularmente adecuado para el diagnóstico escintigráfico mediante SPET, y ¹²⁴I para un diagnóstico escintigráfico mediante PET.

- Cuando los compuestos de la invención de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II) se usan con fines terapéuticos, R₁ es preferentemente un radionúclido que posee una emisión α , β^- o emisión electrónica Auger. Los radionúclidos adecuados en este contexto, capaces de proporcionar un efecto citotóxico, se pueden escoger de ¹³¹I, ¹²⁵I, ²¹¹At y ²¹⁰At.
- 40

¹³¹I es particularmente adecuado para una aplicación en el tratamiento de melanoma en radioterapia interna. Además, ¹²⁵I, debido a su emisión electrónica Auger, se puede usar como radioterapia interna, con la condición de que se internalice en la célula.

- Los compuestos de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II) se pueden preparar mediante condensación de un éster de fórmula (III)
- 45



5 en la que Ar tiene el mismo significado como en las fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II), y R₄ representa un grupo alquilo (C₁-C₆), arilo o heteroarilo, por ejemplo escogido de benceno, pentafluorobenceno, p-nitrobenceno, triazol, benzotriazol, 7-azabenzotriazol y succinimida, con una diamina de fórmula (IV)



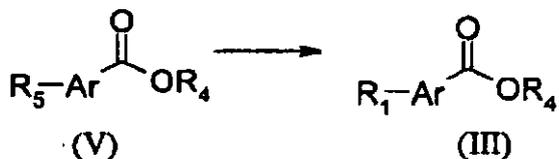
en la que m, R₂ y R₃ tienen el mismo significado como en las fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II).

10 La condensación de la amina (IV) con el éster (III) se puede llevar a cabo preferentemente en presencia o ausencia de trimetilaluminio calentando a reflujo el diclorometano, el tolueno o cualquier otro disolvente apropiado.

Este proceso de síntesis forma parte de la invención con respecto a los compuestos de fórmulas (I'') y (II), según un cuarto aspecto.

15 Los compuestos de fórmulas (I) y (II), en las que R₂ o R₃ es un hidrógeno, se pueden preparar mediante condensación de la amina (IV) con el éster (III) en el que R₄ es un p-nitrofenilo. Esta reacción se puede llevar a cabo preferentemente en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden sintetizar a partir de los compuestos (V) según diversas metodologías:



20 Cuando R₅ es un átomo de hidrógeno: mediante yodación directa de la parte aromática o heteroaromática, usando preferentemente N-yodosuccinimida a reflujo del acetonitrilo o de cualquier otro disolvente apropiado. Esta yodación también se puede llevar a cabo en presencia de diyodo, peryodato sódico y ácido sulfúrico. La yodación también se puede obtener tras la formación de un compuesto de organolitio a baja temperatura, seguido mediante tratamiento con diyodo.

25 Cuando R₅ es un átomo de halógeno: mediante intercambio directo en presencia de yoduro de metal alcalino, en un medio ácido, y en presencia o ausencia de un catalizador, tal como sulfato de cobre. El intercambio de halógeno/yodo también se puede obtener después de hacer pasar a través de un compuesto organometálico (compuesto de organolitio, compuesto de organomagnesio, y similar) a baja temperatura, seguido del tratamiento de este último con diyodo.

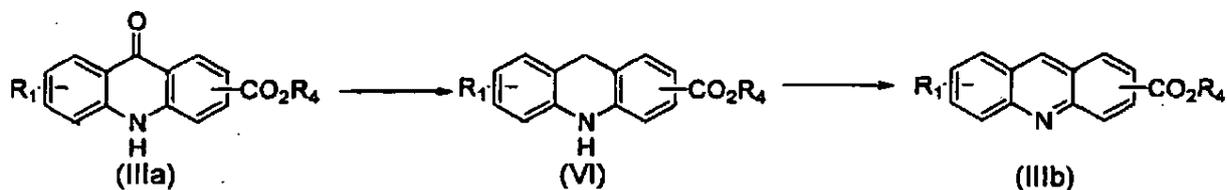
30 Cuando R₅ es un grupo NH₂: mediante reacción de diazotación, tratándose la amina a 0°C con nitrito de sodio en un medio ácido, y después, tras la formación de la sal de diazonio, mediante adición de yoduro de metal alcalino y calentamiento. Esta diazotación también se puede llevar a cabo en un medio orgánico, tratándose el derivado amínico con nitrito de terc-butilo en presencia de diyodometano o de diyodo.

Cuando R₅ es un grupo NO₂ o NO: mediante reducción, ya sea mediante hidrogenación catalítica o usando un metal (Fe, Sn, y similar) en presencia de un ácido (HCl, HBr, ácido acético, y similar). La amina así obtenida se trata según el protocolo descrito anteriormente.

35 En el caso en el que Ar es un grupo acridinilo, los compuestos (IIIb) se obtienen preferentemente mediante reducción de la acridona (IIIa) para dar acridano (VI) en presencia de un complejo de borano/tetrahidrofurano o de cualquier otro agente complejante, tal como terc-butilamina, dietilamina, dimetilamina, morfolina, piridina, trimetilamina, trietilamina, trifenilfosfina, dimetilsulfóxido o sulfuro de dimetilo, y a reflujo del tetrahidrofurano o de cualquier otro disolvente apropiado. Esta metodología presenta la ventaja de reducir la acridona a acridano sin afectar al yodo o al grupo funcional éster, en contraste con los métodos convencionales que usan, por ejemplo, como agente reductor, hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), que reduce el éster a alcohol, o amalgama de Al/Hg (o Na/Hg o Na/ROH), lo que da como resultado la sustitución del yodo por un hidrógeno.

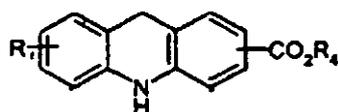
40

Los acridanos (VI) se oxidan subsiguientemente a acridinas (IIIb) mediante cloruro férrico hexahidratado a 50°C, o mediante cualquier otro agente oxidante apropiado, según el esquema que sigue:



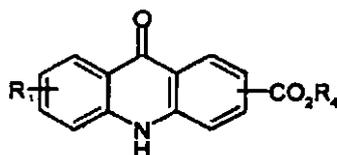
Este procedimiento es nuevo, y también forma parte de la invención.

- 5 De este modo, la presente invención se refiere, según un quinto aspecto, al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI)



en la que R₁ es un átomo de halógeno y R₄ representa un grupo alquilo (C1-C4), arilo o heteroarilo, de uso como intermedio sintético en la preparación de los compuestos de fórmula (Ia) en la que W es un grupo acridonilo,

- 10 caracterizado porque comprende una etapa de reducción de la acridona de fórmula (IIIa)

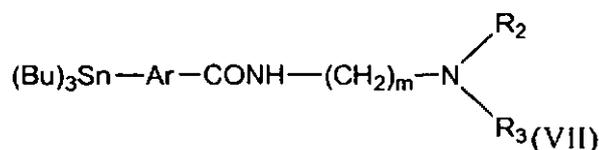


en la que R₁ y R₄ son como se definen anteriormente, en presencia de un agente complejante.

El procedimiento puede estar seguido de una etapa de oxidación de los acridanos de fórmula (VI) así obtenidos, a fin de obtener una acridina de fórmula (IIIb).

- 15 El marcado del compuesto de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II) se puede llevar a cabo mediante varias técnicas. Por ejemplo, se puede llevar a cabo mediante intercambio en un medio ácido entre la molécula yodada no radioactiva y un haluro de metal alcalino radioactivo. El intercambio se puede llevar a cabo calentando, a reflujo, una disolución acuosa del compuesto de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II) en un medio tamponado, o del
- 20 compuesto de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II) en ácido acético y del haluro radioactivo, en presencia o ausencia de sulfato de cobre. El marcado también puede tener lugar entre un precursor de trialquilestannano del compuesto de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II) y un haluro de metal alcalino, tal como Na¹²⁵I o Na¹³¹I, en presencia de un agente oxidante, tal como cloramina-T, ácido peracético o disolución acuosa de peróxido de
- 25 hidrógeno, y un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido acético o un tampón ácido, preferentemente a temperatura ambiente o en un disolvente apropiado.

- Los compuestos precusores trialquilestannánico de los compuestos de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) y (II) también forman parte de la presente invención. Se definen de la misma manera que los compuestos de las fórmulas mencionadas anteriormente, excepto el grupo R₁, que es un grupo -Sn[alquil(C₁-C₆)₃], y que puede ser en particular un grupo -SnBu₃. En la continuación de la descripción, se
- 30 denominan como compuestos de fórmula (VII)



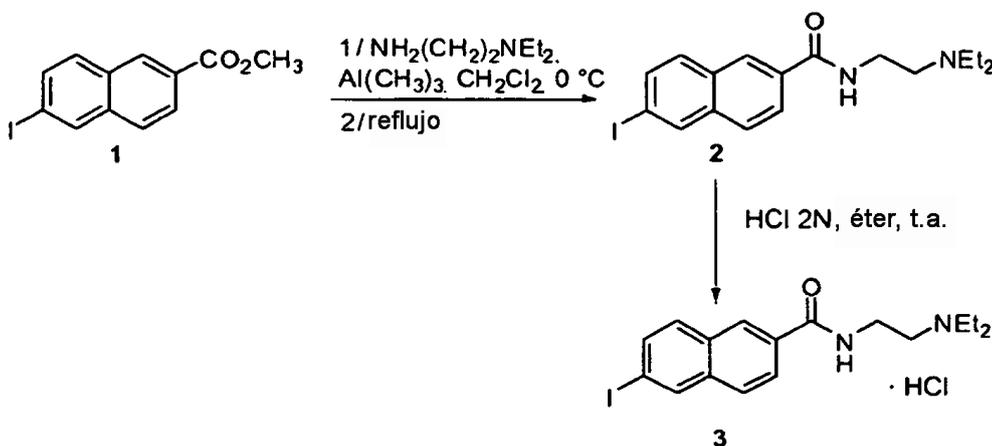
en la que R₂, R₃ y m tienen el mismo significado como antes.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Los puntos de fusión, sin corregir, se determinaron en un aparato capilar Electrothermal modelo IA 9300. Los espectros de RMN se registraron en un Avance DRX-200 (200 MHz para ^1H y 50 MHz para ^{13}C) y un Bruker AC 400 (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C). Los desplazamientos químicos δ se expresan en ppm (partes por millón), y las constantes de acoplamiento en Hz. Se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), bs (singlete ancho), d (doblete), dd (doblete dividido), t (tripleto), q (cuartete), st (sextete), td (tripleto dividido), m (multiplete). Los espectros de infrarrojos se registraron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 410 FTIR y Vector 22 FT. Los espectros de masas de introducción directa se registraron en un dispositivo Hewlett Packard 5989A acoplado con una GC 5890 serie 2. Los espectros de masas de ionización por electropulverización (ESI-MS) se obtuvieron en un Esquire-LC, Bruker. En el caso de los compuestos de organoestaño, los fragmentos de estaño se dan para el isótopo 120 de estaño (abundancia isotópica = 33%). Los análisis elementales para C, H y N se llevaron a cabo en el Service Central d'Analyse [Servicio Analítico Central] (CNRS, Vernaison, Francia). Los cromatogramas de capa fina (TLC) se realizaron sobre placas de alúmina (60 F254, tipo E, Merck) o sobre placas de sílice (Kieselgel 60 F254, Merck), y se visualizaron con una lámpara de UV o con yodo sublimado. La purificación en columna de los compuestos se llevó a cabo usando alúmina (Merck aluminium oxide 90, estandarizado (etapa de actividad II-III)) o sílice (SDS, 60Å C.C., 35-70 μm , Chromagel) como soporte.

Ejemplo 1

Síntesis de hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodo-2-naftamida (3)

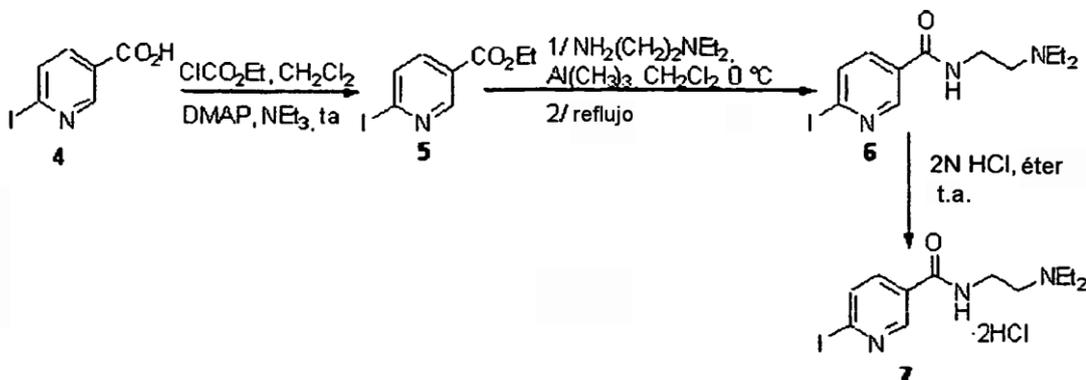


Etapa A: *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodo-2-naftamida (2)

Una disolución 2M de trimetilaluminio en tolueno (7,2 ml, 14,4 mmoles) se añadió a una disolución de *N,N*-dietiletilendiamina (2 ml, 14,1 mmoles) en diclorometano anhidro (110 ml) en argón a 0°C . Se añadió rápidamente 6-yodo-2-naftoato de metilo (1) (Adcock, W. y Wells, P. R., Aust. J. Chem., 1965, 18, 1351-1364) (3,12 g, 10 mmoles), en disolución en diclorometano anhidro (88 ml). El medio se calentó a reflujo durante 16 horas, y después la reacción se detuvo con agua (130 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto bruto de la reacción se purificó mediante cromatografía sobre alúmina eluida con una mezcla de diclorometano/etanol (97/3, v/v), para dar como resultado la amida 2 (1,58 g, 3,99 mmoles). Rendimiento: 40%; Rf: 0,58 (Al_2O_3 , diclorometano/etanol (97/3, v/v)); punto de fusión: $105\text{-}107^\circ\text{C}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 2,58 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2,68 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,53 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 7,40 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,68 (d, 2H, 8,5 Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,18 (s, 1H), 8,23 (s, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 11,8 (2C), 37,3, 46,6 (2C), 51,1, 93,6, 124,4, 127,0, 127,3, 130,2, 131,1, 132,3, 135,0, 135,7, 136,2, 166,9; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1537, 1614, 1630, 3303; MS (m/z , %) 281 ($\text{M}^+ - 115,6$), 126 (9), 86 (100), 58 (14).

Etapa B: hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodo-2-naftamida (3)

Se disolvió *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodo-2-naftamida (2) (1,00 g, 2,52 mmoles) en diclorometano anhidro (22 ml) en argón a temperatura ambiente. Una disolución 2N de ácido clorhídrico en éter (22 ml) se añadió al medio de la reacción con agitación. El último se agitó durante 10 minutos, y después el disolvente se evaporó. El sólido obtenido se recogió en éter anhidro (50 ml). La disolución se agitó en argón y a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado obtenido se separó por filtración, para dar como resultado el hidrocloreto 3 (1,03 g, 2,38 mmoles). Rendimiento: 94%; punto de fusión: $151\text{-}152^\circ\text{C}$; RMN ^1H (200 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 1,22 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 3,19 (m, 6H), 3,68 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,13 (m, 1H), 10,33 (m, 1H); IR (KBr) ν cm^{-1} : 1297, 1533, 1655, 3252. Anal. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 45,30; H, 5,37; N, 6,22. Encontrado: C, 45,26; H, 5,16; N, 6,40.

Ejemplo 2Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodonicotinamida (**7**)Etapa A: 6-yodonicotinato de etilo (**5**)

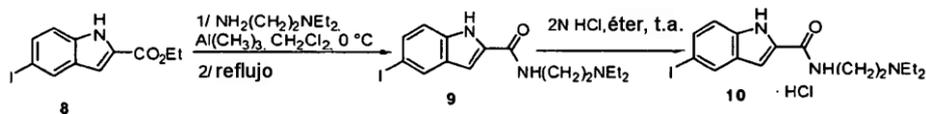
- 5 Se añadieron, a 0°C, trietilamina (1,67 μ l, 1,19 mmoles), cloroformiato de etilo (0,70 ml, 7,32 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,45 g, 3,68 mmoles) a una disolución de ácido 6-yodonicotínico (**4**) (Newkome, G. R., Moorfield, C. N. y Sabbaghian, B., J. Org. Chem., 1986, 51, 953-954) (250 mg, 1,00 mmoles) en diclorometano anhidro (25 ml). Después de volver a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 2 horas. La disolución se evaporó hasta sequedad, y después el residuo se purificó en una columna de alúmina eluida con diclorometano, para dar como resultado el éster **5** (211 mg, 0,76 mmoles); rendimiento: 76%; Rf: 0,92 (Al₂O₃, diclorometano); punto de fusión: 46-48°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (t, 3H, *J* = 3 Hz), 4,32 (q, 2H, *J* = 7 Hz), 7,78 (m, 2H), 8,82 (d, 1H, *J* = 2 Hz); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 61,6, 123,3, 125,7, 134,7, 138,0, 151,4, 164,7; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1268, 1292, 1577, 1711, 3082; MS (*m/z*, %) 277 (M⁺, 61), 232 (21), 204 (20), 150 (100), 127 (16), 77 (43), 51 (22).

15 Etapa B: *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodonicotinamida (**6**)

- El compuesto **6** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto 2, usando 6-yodonicotinato de etilo (**5**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 20 horas. Rendimiento: 98%; líquido viscoso: Rf: 0,60 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (97/3, v/v)); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0,83 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,37 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 2,47 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 3,28 (q, 2H, *J* = 6 Hz), 7,38 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,73 (m, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 11,7 (2C), 37,2, 46,4 (2C), 50,8, 120,9, 129,5, 134,5, 136,1, 148,6, 164,4; IR (CCl₄) ν cm⁻¹: 1538, 1630, 2927, 2965, 3301; MS (*m/z*, %) 348 (M⁺+1, 1), 86 (100), 77 (8), 58 (16).

Etapa C: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodonicotinamida (**7**)

- El compuesto **7** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto 3, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodonicotinamida (**6**) como material de partida. Rendimiento: 70%; punto de fusión: 127-129°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,26 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,25 (m, 6H), 3,68 (m, 4H), 8,00 (m, 2H), 8,87 (m, 1H), 9,25 (m, 1H), 10,24 (m, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1278, 1529, 1588, 1661, 2661, 3232. Anal. Calculado para C₁₂H₁₈N₃O·2HCl: C, 34,31; H, 4,80; N, 10,00. Encontrado: C, 34,43; H, 4,76; N, 10,08.

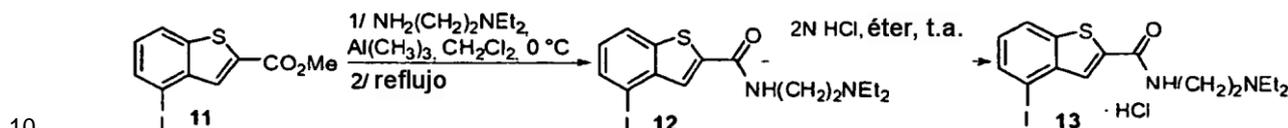
Ejemplo 3Síntesis de hidrocloreuro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoindol-2-carboxamida (**10**)Etapa A: *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoindol-2-carboxamida (**9**)

- El compuesto **9** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto 2, usando 5-yodoindol-2-carboxilato de etilo (**8**) (Beshore, D. C. y Dinsmore, C. J., Synth. Commun., 2003, 33, 2423-2427) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 3 horas. Rendimiento: 50%; punto de fusión: 208-210°C; Rf: 0,53 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (97/3, v/v)); RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,03 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,57 (m, 6H), 3,37 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,42 (espectro AB, 2H, *J* = 8,5 Hz), 8,09 (s, 1H), 8,52 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 11,82 (s, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11,9 (2C), 37,3, 46,8 (2C), 51,5, 83,3, 101,2, 114,7, 129,8, 129,9, 131,0, 132,8, 135,3, 160,6; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1411, 1547, 1635, 2801, 2965, 3250, 3418; MS (*m/z*, %) 385 (M⁺, 2), 86 (100), 58 (2).

Etapa B: hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoindol-2-carboxamida (**10**)

El compuesto **10** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoindol-2-carboxamida (**9**) como material de partida. Rendimiento: 81%; punto de fusión: 217-219°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (m, 6H), 3,28 (m, 6H), 3,72 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,48 (d, 1H, *J* = 8 MHz), 8,06 (s, 1H), 9,16 (bs, 1H), 10,59 (bs, 1H), 11,94 (s, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1544, 1646, 2468, 2569, 3228. Anal. Calculado para C₁₅H₂₀IN₃O·HCl: C, 42,72; H, 5,02; N, 9,96. Encontrado: C, 43,47; H, 5,20; N, 10,12.

Ejemplo 4

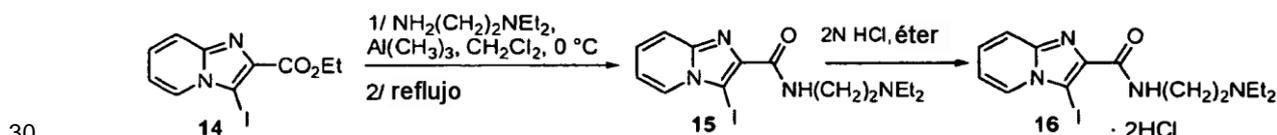
Síntesis de hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-4-yodobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**13**)Etapa A: *N*-(2-dietilaminoetil)-4-yodobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**12**)

El compuesto **12** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 4-yodobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**11**) (Bridges, A. J., Lee, A., Maduakor, E. C. y Schwartz, C. E., Tetrahedron Lett., 1992, 33, 7499-7502) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 24 horas. Rendimiento: 72%; Rf: 0,58 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (97/3, v/v)); punto de fusión: 76-78°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,60 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 2,68 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 3,50 (q, 2H, *J* = 7 Hz), 7,08 (bs, 1H), 7,1 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,80 (m, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12,2 (2C), 37,5, 46,9 (2C), 51,1, 91,4, 122,7, 127,2, 128,4, 134,9, 139,5, 140,0, 142,2, 161,7; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1560, 1625, 2963, 3287; MS (m/z, %) 402 (M⁺, 1), 86 (100).

Etapa B: hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-4-yodobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**13**)

El compuesto **13** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-4-yodobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**12**) como material de partida. Rendimiento: 72%; punto de fusión: 163-165°C; RMN ¹H (200 MHz, d₆-DMSO) δ 1,28 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,25 (m, 6H), 3,70 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,92 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,00 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,22 (s, 1H), 9,42 (m, 1H), 10,29 (m, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1535, 1648, 3249. Anal. Calculado para C₁₅H₁₉IN₂OS·HCl: C, 41,06; H, 4,59; N, 6,39. Encontrado: C, 41,14; H, 4,79; N, 6,21.

Ejemplo 5

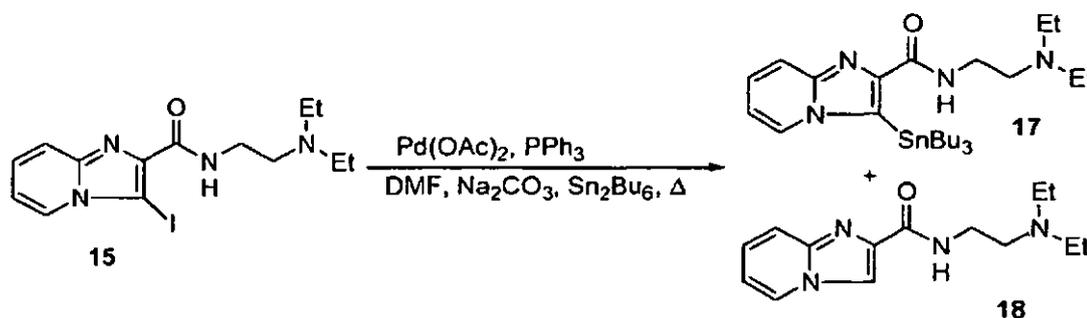
Síntesis de dihidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (**16**) y de *N*-(2-dietilaminoetil)-3-(tributylestannil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (**17**)Etapa A: *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (**15**)

El compuesto **15** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (**14**) (Enguchard, C., Renou, J. L., Collot, V., Hervet, M., Rault, S. y Gueiffier, A., J. Org. Chem., 2000, 65, 6572-6575) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 5 horas. Rendimiento: 70%; líquido viscoso; Rf: 0,41 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (98/2, v/v)); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,54 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 2,63 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 3,48 (q, 2H, *J* = 6,5 Hz), 6,89 (t, 1H, *J* = 7 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,48 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,77 (m, 1H), 8,19 (d, 1H, *J* = 7 Hz); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 12,2 (2C), 37,2, 47,2 (2C), 51,9, 64,1, 113,7, 117,9, 126,4, 126,6, 139,1, 146,7, 161,5; IR (CCl₄) ν cm⁻¹: 1217, 1250, 1546, 1662, 2924, 3450; MS (m/z, %): 387 (M⁺ + 1, 1), 271 (10), 259 (12), 243 (5), 116 (6), 99 (6), 86 (100), 58 (13).

Etapa B: dihidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (**16**)

El compuesto **16** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (**15**) como material de partida. Rendimiento: 60%; punto de fusión: 128-130°C; RMN ¹H (200 MHz, d₆-DMSO) δ 1,31 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,25 (m, 6H), 3,72 (m, 2H), 7,25 (t, 1H, *J* = 7 Hz), 7,59 (m, 1H), 7,72 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,56 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 8,92 (bs, 1H), 10,49 (bs, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹:

1535, 1669, 2660, 2974, 3265, 3422. Anal. Calculado para $C_{14}H_{19}IN_4O \cdot 2HCl$: C, 36,62; H, 4,61; N, 12,20. Encontrado: C, 36,40; H, 4,92; N, 11,97.



Etapa C: *N*-(2-diethylaminoetil)-3-(tributilestannil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (**17**)

- 5 Se añadieron bis(tributilestaño) (1,30 ml, 2,57 mmoles), trifetilfosfina (36 mg, 0,14 mmoles), carbonato de sodio (149 mg, 1,41 mmoles) y diacetato de paladio (20 mg, 0,09 mmoles) en argón, a una disolución del compuesto yodado **15** (546 mg, 1,41 mmoles) en dimetilformamida anhidra (8 ml). La disolución se calentó a 100°C durante 4 horas y después a 135°C durante 24 horas (la disolución se volvió negra). Después de volver a la temperatura ambiente, la disolución se filtró a través de Celite® 521, y el residuo filtrado se lavó con dimetilformamida (8 ml). El filtrado se evaporó a vacío. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de alúmina eluida con una mezcla de diclorometano/etanol (99/1, v/v), para dar como resultado, en orden de elución:

N-(2-diethylaminoetil)-3-(tributilestannil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (**17**)

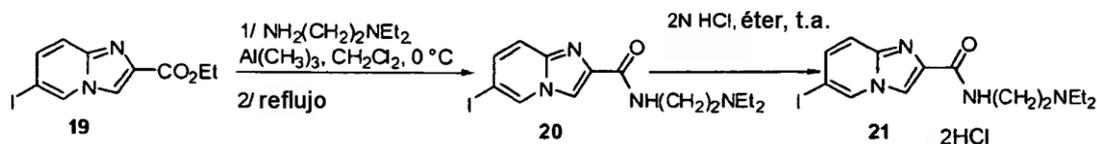
- (45 mg, 0,08 mmoles); rendimiento: 6%; líquido viscoso; Rf: 0,26 (Al_2O_3 , diclorometano/etanol: 99/1 (v/v)); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,86 (t, 9H, $J = 7$ Hz), 1,04 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 1,37-1,17 (m, 12H), 1,53 (m, 6H), 2,62 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2,69 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,51 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 6,74 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,17 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,63 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H, $J = 7$ Hz); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 11,8 (2C), 11,9 (3C, $^1J_{Sn-C} = 365$ Hz), 13,7 (3C), 27,3 (3C, $^3J_{Sn-C} = 65$ Hz), 29,1 (3C, $^2J_{Sn-C} = 21$ Hz), 37,0, 46,9 (2C), 51,9, 112,4, 118,1, 125,2, 127,7, 128,3, 148,1, 148,3, 164,1; MS (m/z, %): 493 ($M^+ - 57,9$), 100 (41), 86 (100), 58 (20).

N-(2-diethylaminoetil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (**18**)

- 20 (193 mg, 0,74 mmoles); rendimiento: 52%; líquido viscoso; Rf: 0,16 (Al_2O_3 , diclorometano/etanol (99/1, (v/v)); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 2,69 (m, 6H), 3,58 (q, 4H, $J = 6$ Hz), 6,87 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,28 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,80 (bs, 1H), 8,19 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 10,6 (2C), 35,9, 45,9 (2C), 50,8, 111,8, 113,2, 117,1, 124,9, 125,5, 139,1, 143,5, 161,8; IR (CCl_4) ν cm^{-1} : 1489, 1565, 1669, 2971; MS (m/z, %): 260 (M^+ , 2), 145 (9), 99 (21), 86 (100), 58 (18).

25 Ejemplo 6

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-diethylaminoetil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (**21**)



Etapa A: *N*-(2-diethylaminoetil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (**20**)

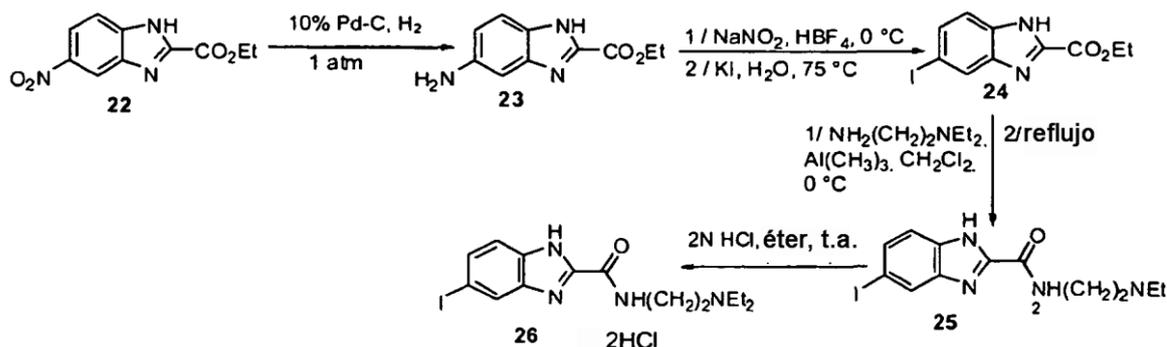
- 30 El compuesto **20** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (**19**) (Sunberg, R. J., Biswas, S., Murthi, K. K., Rowe, D., McDall, J. W. y Dzimianski, M. T., J. Med. Chem., 1998, 41, 4317-4328) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 72 horas. Rendimiento: 83%; líquido viscoso; Rf: 0,55 (Al_2O_3 , diclorometano/etanol (97/3, v/v)); RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 2,57 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2,66 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,51 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 7,34 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,39 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ 12,2 (2C), 37,3, 47,2 (2C), 51,9, 76,5, 113,4, 118,9, 130,9, 133,5, 140,2, 142,6, 161,8; IR (CCl_4) ν cm^{-1} : 1218, 1251, 1562, 1670, 2971, 3430; MS (m/z, %): 99 ($M^+ - 287$, 11), 86 (100), 58 (11).

Etapa B: dihidrocloruro de *N*-(2-diethylaminoetil)-6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (**21**)

El compuesto **21** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida (**20**) como material de partida. Rendimiento: 80%; punto de fusión: 208-210°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,21 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,17 (m, 6H), 3,58 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 9,00 (t, 1H, *J* = 5 Hz), 9,09 (s, 1H), 9,95 (m, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1289, 1600, 1659, 2650, 3100-2900, 3426. Anal. Calculado para C₁₄H₁₉IN₄O·2HCl·2H₂O: C, 33,96; H, 5,09; N, 11,31. Encontrado: C, 34,33; H, 5,20; N, 11,06.

Ejemplo 7

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodobencimidazol-2-carboxamida (**26**)



10 Etapa A: 5-aminobencimidazol-2-carboxilato de etilo (**23**)

Se añadió paladio al 10% sobre carbón (760 mg) a una disolución de 5-nitrobencimidazol-2-carboxilato de etilo (**22**) (Buchel, K. H. Z., Naturforsch., B. 1970, 25, 945-953) (7,00 g, 29,7 mmoles) en acetato de etilo (213 ml). La disolución se hidrogenó a presión atmosférica durante 18 horas. El medio de la reacción se filtró a través de Celite® 521, el residuo filtrado se lavó con etanol, y los filtrados se evaporaron entonces hasta sequedad. El sólido naranja obtenido se purificó mediante cromatografía sobre alúmina eluida con una mezcla de diclorometano/etanol (97/3, v/v), para dar como resultado el sólido naranja pálido **23** (2,22 g, 10,8 mmoles). Rendimiento: 36%; Rf: 0,25 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (97/3, v/v)); punto de fusión: 147-149°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (t, 3H, *J* = 7 Hz), 4,46 (q, 2H, *J* = 7 Hz), 6,76 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, *J* = 9 Hz); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1269, 1701, 3370; MS (m/z, %) 205 (M⁺, 53), 159 (100), 133 (52), 131 (44), 105 (35), 83 (22), 78 (20), 52 (21).

20 Etapa B: 5-yodobencimidazol-2-carboxilato de etilo (**24**)

Una disolución de nitrito de sodio (750 mg, 11,0 mmoles) en agua (3 ml) se añadió gota a gota a una disolución de la amina **23** (2,20 g, 10,7 mmoles) en ácido tetrafluorobórico al 50% (40 ml, 32,1 mmoles) a 0°C. La disolución se agitó a 0°C durante 1 hora y después se filtró, para dar como resultado un precipitado blanco que corresponde a la sal de diazonio (3,26 g, 10,7 mmoles). La última se disolvió en agua (67 ml), y después se añadió una disolución de yoduro de potasio (2,79 g, 16,8 mmoles) en agua (14 ml). La mezcla se calentó hasta 70°C. Cuando la evolución de gas había cesado (2 horas), y después de volver a la temperatura ambiente, el medio se basificó usando una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (pH = 8-9). La disolución se extrajo con diclorometano (2 x 80 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución acuosa al 5% de hidrogenosulfato de sodio (2 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un polvo marrón. El producto se purificó mediante cromatografía sobre alúmina eluida con una mezcla de diclorometano/etanol (99/1, v/v), para dar como resultado el precipitado amarillo **24** (407 mg, 1,29 mmoles). Rendimiento: 12%; Rf: 0,57 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1 v/v)); punto de fusión: 166-168°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,40 (t, 3H, *J* = 7 Hz), 4,50 (q, 2H, *J* = 7 Hz), 7,5 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,66 (dd, 1H, *J* = 9, 2 Hz), 8,09 (d, 1H, *J* = 2 Hz); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1246, 1310, 1515, 1697, 3287; MS (m/z, %) 316 (M⁺, 56), 270 (30), 244 (100), 117 (38), 90 (25), 63 (19).

35 Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodobencimidazol-2-carboxamida (**25**)

El compuesto **25** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 5-yodobencimidazol-2-carboxilato de etilo (**24**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 6 horas. Rendimiento 82%; Rf: 0,38 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (97/3, v/v)); punto de fusión: 136-138°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,64 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 2,76 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,52 (d, 1H, *J* = 8,5), 7,96 (bs, 1H), 8,28 (m, 1H); IR ν cm⁻¹: 1420, 1551, 1664, 2966, 3175; MS (m/z, %) 386 (M⁺, 1), 86 (100), 58 (11).

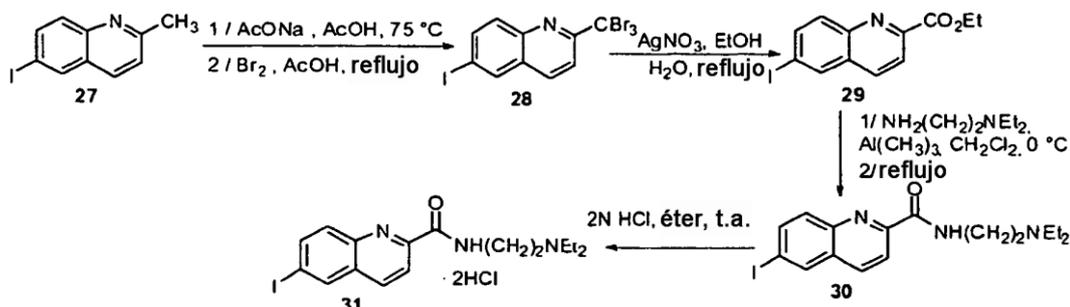
Etapa D: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodobencimidazol-2-carboxamida (**26**)

El compuesto **26** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodobencimidazol-2-carboxamida (**25**) como material de partida. Rendimiento: 82%; punto de fusión: 217-219°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,27 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,22 (m, 6H), 3,74 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, *J* =

8,5 Hz), 7,64 (dd, 1H, $J = 8,5, 1$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 9,36 (m, 1H), 10,45 (m, 1H); IR (KBr) ν cm^{-1} : 1593, 1683, 2979. Anal. Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{IN}_4\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 35,24; H, 4,86; N, 11,74. Encontrado: C, 35,38; H, 4,77; N, 11,79.

Ejemplo 8

- 5 Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida (**31**) y de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-(tributylestannil)quinolin-2-carboxamida (**32**)



Etapa A: 2-tribromometil-6-yodoquinolina (28)

10 Se disolvieron 6-yodo-2-metilquinolina (**27**) (Petrow, V. y Sturgeon, B., J. Chem. Soc., 1954, 570-574) (7,12 g, 26,5 mmoles) y acetato de sodio (12,1 g) en ácido acético (15 ml). La mezcla se calentó en argón a 75°C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de dibromo (4,45 ml, 86,6 mmoles) en ácido acético (13 ml). Al terminar la adición, el medio de la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los contenidos del matraz de fondo redondo se vertieron en hielo picado (200 g) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua (60 ml) y se colocó en un desecador durante 4 horas, para dar como resultado el sólido naranja **28** (9,10 g, 18,0 mmoles). Rendimiento: 68%; Rf: 0,86 (Al_2O_3 ciclohexano/acetato de etilo (8/2, v/v)); punto de fusión: 124-126°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,14 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,26 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 40,8, 94,5, 118,6, 129,1, 131,7, 135,9, 136,4, 139,3, 144,0, 159,0; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1293, 1480, 1584; MS (m/z, %) 509 ($\text{M}^+ + 6$, 1), 507 ($\text{M}^+ + 4$, 2), 505 ($\text{M}^+ + 2$, 3), 503 (M^+ , 1), 428 (40), 426 (77), 424 (45), 348 (81), 346 (81), 255 (100), 140 (97), 127 (90), 82 (90), 57 (89).

Etapa B: 6-yodoquinolin-2-carboxilato de etilo (29)

25 Una disolución de nitrato de plata (9,05 g, 53,8 mmoles) en agua (83 ml) se añadió gota a gota a una disolución del compuesto yodado **28** (9,10 g, 18,0 mmoles) en etanol (132 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se acidificó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (1,5M, 5 ml). El filtrado se evaporó hasta la mitad, se basificó con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con éter, y el extracto etéreo se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía sobre alúmina eluida con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano (8/2, v/v), para dar como resultado un sólido amarillo oscuro **29** (3,96 g, 12,1 mmoles). Rendimiento: 67%; Rf: 0,97 (Al_2O_3 , acetato de etilo/ciclohexano (8/2, v/v)); punto de fusión: 119-121°C; RMN ^1H (200 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,42 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 4,46 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,16 (m, 2H), 8,55 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,64 (s, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,4, 62,4, 95,0, 121,8, 130,7, 132,2, 135,6, 136,4, 139,1, 146,4, 148,7, 165,0; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1307, 1714; MS (m/z, %) 327 (M^+ , 17), 283 (19), 255 (100), 127 (28), 100 (11).

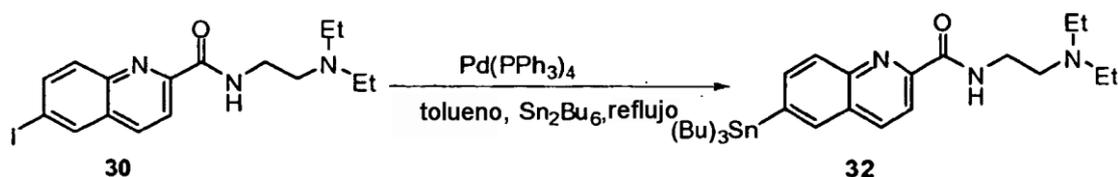
Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida (30)

35 El compuesto **30** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 6-yodoquinolin-2-carboxilato de etilo (**29**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 6 horas. Rendimiento: 69%; Rf: 0,56 (Al_2O_3 , diclorometano/etanol (97/3, v/v)); punto de fusión: 75-77°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 2,63 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2,73 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,58 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,98 (dd, 1H, $J = 9$ y 2 Hz), 8,16 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8,30 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,57 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 12,1 (2C), 37,5, 47,2 (2C), 51,7, 93,7, 119,6, 130,7, 131,8, 136,1, 136,5, 139,4, 145,4, 150,5, 164,1; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1526, 1663, 2963, 3400; MS (m/z, %) 386 (M^+ , 1), 86 (100), 58 (11).

Etapa D: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida (31)

45 El compuesto **31** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida (**30**) como material de partida. Rendimiento: 69%; punto de fusión: 104-106°C; RMN ^1H (200 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,28 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 3,24 (m, 6H), 3,77 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,21 (m, 2H), 8,57 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,65 (s, 1H), 9,34 (m, 1H), 10,08 (m, 1H); IR ν cm^{-1} : 1384, 1523, 1684,

3415. Anal. Calculado para $C_{16}H_{20}IN_3O \cdot 2HCl \cdot 2,5H_2O$: C, 37,30; H, 5,28; N, 8,16. Encontrado: C, 37,35; H, 5,15; N, 8,23.

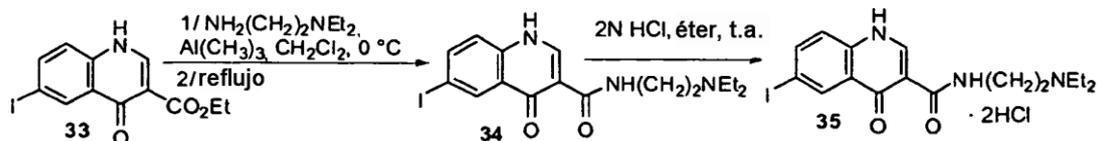


Etapa E: *N*-(2-dietilaminoetil)-6-(tributilestannil)quinolin-2-carboxamida (**32**)

- 5 Se añadieron bis(tributilestaño) (443 μ l, 1,18 mmoles) y una punta de espátula de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, en argón, a una disolución del compuesto yodado **30** (332 mg, 0,87 mmoles) en tolueno anhidro (15 ml) desgasificado previamente en argón. La disolución se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, la disolución se filtró a través de Celite® 521, y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo obtenido se
- 10 cromatografió en una columna de alúmina eluida con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano (6/4, v/v), para dar como resultado el tributilestannano **32** (282 mg, 0,50 mmoles); rendimiento: 58%; líquido viscoso; Rf: 0,86 (acetato de etilo/ciclohexano (6/4, v/v)); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90 (t, 9H, $J = 7$ Hz), 1,14 (m, 12H), 1,36 (m, 6H), 1,57 (m, 6H), 2,69 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2,80 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,63 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,96 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,29 (espectro AB, 2H, $J = 8,5$ Hz), 8,67 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 10,0 (3C, $^1J_{Sn-C} = 333$ Hz), 11,8 (2C), 13,7 (3C), 27,4 (3C, $^3J_{Sn-C} = 56$ Hz), 29,2 (3C, $^2J_{Sn-C} = 20$ Hz), 37,4, 47,4 (2C), 51,8, 118,7,
- 15 128,2, 128,9, 136,1, 136,9, 137,3, 143,4, 146,5, 149,6, 164,8; IR (CCl_4) ν cm^{-1} : 1519, 1680, 2926, 2960; ESI-MS m/z 562,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

Síntesis de hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-6-yodo-4-oxoquinolin-3-carboxamida (**35**)



- 20 Etapa A: *N*-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-6-yodo-4-oxoquinolin-3-carboxamida (**34**)

El compuesto **34** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 1,4-dihidro-6-yodo-4-oxoquinolin-3-carboxilato de etilo (**33**) (Lin, A. J. y Loo, T. L., J. Med. Chem., 1978, 21, 268-272) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 5 horas. Rendimiento: 81%; Rf: 0,04 (Al_2O_3 , diclorometano/etanol (97/3, v/v)); punto de fusión: 234-236°C; RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,13 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 2,85 (m, 6H), 3,69 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,49 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,32 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,4 (2C), 36,4, 46,6 (2C), 51,4, 89,6, 111,3, 121,5, 127,9, 133,8, 138,7, 140,5, 144,0, 164,2, 174,4; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1507, 1551, 1633, 2965, 3061; MS (m/z , %) 413 (M^+ , 1), 86 (100), 58 (10).

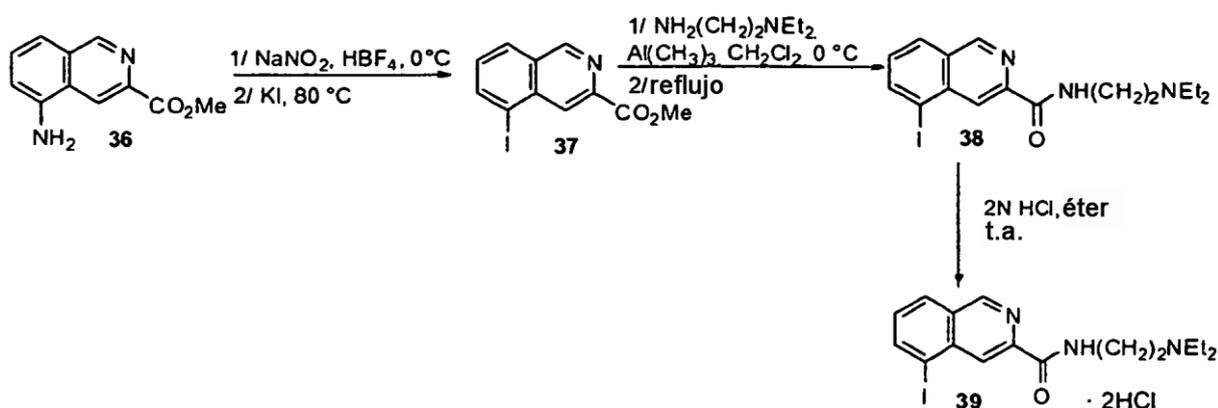
25

Etapa B: dihidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-6-yodo-4-oxoquinolin-3-carboxamida (**35**)

- 30 El compuesto **35** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-6-yodo-4-oxoquinolin-3-carboxamida (**34**) como material de partida. Rendimiento: 92%; punto de fusión: 164-166°C; RMN 1H (200 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,27 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 3,24 (m, 6H), 3,73 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,11 (dd, 1H, $J = 9$ y 1,5 Hz), 8,51 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,80 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz), 10,07 (m, 2H); IR (KBr) ν cm^{-1} : 1521, 1618, 1654, 3028, 3514. Anal. Calculado para $C_{16}H_{20}IN_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1,5H_2O$: C, 37,45; H, 4,91; N, 8,19. Encontrado: C, 37,42; H, 5,08; N, 8,12.
- 35

Ejemplo 10

Síntesis de dihidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoisoquinolin-3-carboxamida (**39**)



Etapa A: 5-yodoisoquinolin-3-carboxilato de metilo (**37**)

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (576 μ l) a una suspensión de 5-aminoisoquinolin-3-carboxilato de metilo (**36**) (Lee, C. H., Bayburt, E. K., DiDomenico, S., Drizin, I., Gomtsyan, A. R., Koenig, J. R., Perner, R. J., Schmidt, R. G., Turner, S. C., White, T. K. y Zheng, G. Z., patente US 656417, 2003) (500 mg, 2,47 mmoles) en agua (4 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C, y después se añadió rápidamente una disolución de nitrito de sodio (166 mg, 2,47 mmoles) en agua (3 ml). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se añadió ácido tetrafluorobórico al 50% (311 μ l, 2,47 mmoles). La agitación se continuó durante 30 minutos. El precipitado formado se separó por filtración. La sal de diazonio obtenida se disolvió en agua (12 ml), y después se añadió rápidamente una disolución de yoduro de potasio (453 mg, 3,10 mmoles) en agua (5 ml). El medio de la reacción se calentó hasta 80°C. Cuando la evolución del gas había cesado (2 horas), y después de volver a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y el extracto orgánico se lavó con una disolución acuosa al 5% de hidrogenosulfito de sodio (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía sobre alúmina eluida con una mezcla de diclorometano/etanol (99/1, v/v), para dar como resultado un precipitado naranja **37** (190 mg, 0,61 mmoles). Rendimiento: 25%; Rf: 0,64 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 165-167°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 4,00 (s, 3H), 7,65 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 8,32 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,50 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,55 (s, 1H), 9,37 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 52,6, 99,6, 126,1, 128,5, 130,5, 131,3, 136,4, 142,2, 142,8, 153,8, 165,2; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1249, 1304, 1710; MS (*m/z*, %) 313 (M⁺, 313), 283 (20), 255 (100), 127 (41), 100 (18), 74 (11).

Etapa B: *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoisoquinolin-3-carboxamida (**38**)

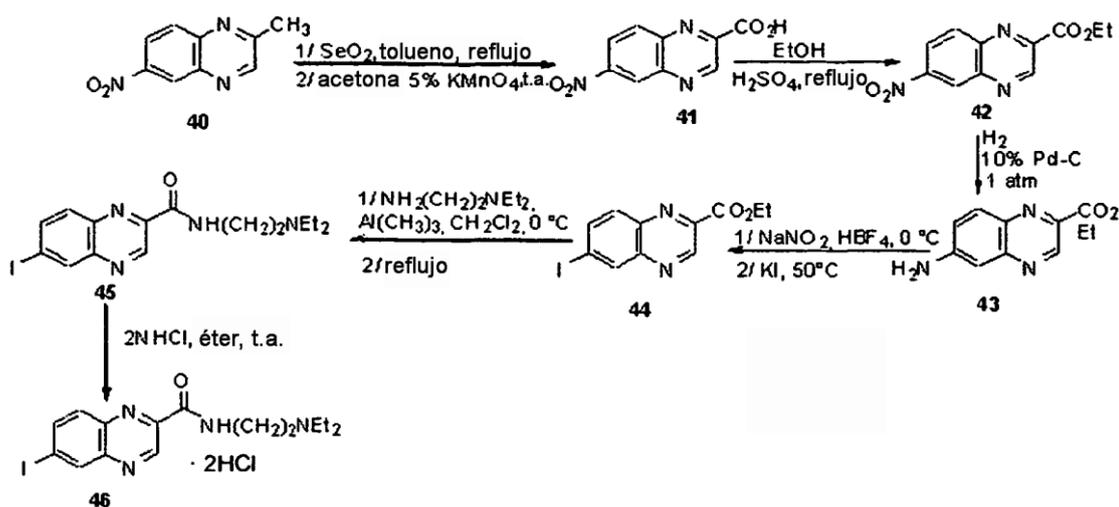
El compuesto **38** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 5-yodoisoquinolin-3-carboxilato de metilo (**37**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 4 horas. Rendimiento: 72%; Rf: 0,47 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (97/3, v/v)); líquido viscoso; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,64 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 2,74 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 3,62 (q, 2H, *J* = 7 Hz), 7,40 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 8,00 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,31 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,57 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,05 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11,9 (2C), 37,5, 47,3 (2C), 51,8, 99,4, 123,8, 128,3, 129,7, 130,6, 138,1, 142,0, 145,8, 152,0, 164,5; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1516, 1677, 2971; MS (*m/z*, %) 397 (M⁺, 1), 86 (100), 58 (7).

Etapa C: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoisoquinolin-3-carboxamida (**39**)

El compuesto **39** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoisoquinolin-3-carboxamida (**38**) como material de partida. Rendimiento: 72%; punto de fusión: 152-154°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,22 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,25 (m, 6H), 3,74 (m, 2H), 7,63 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 8,33 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,49 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,56 (s, 1H), 9,38 (m, 2H), 9,76 (m, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1526, 1684, 3447, 3927. Anal. Calculado para C₁₆H₂₀IN₃O·2HCl: C, 40,87; H, 4,72; N, 8,94. Encontrado: C, 40,91; H, 4,75; N, 8,84.

Ejemplo 11

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida (**46**) y de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-(tributylestannil)quinoxalin-2-carboxamida (**47**)



Etapa A: 6-nitroquinoxalin-2-carboxílico ácido (41)

Se añadió dióxido de selenio (16,0 g, 0,14 moles) a una disolución de 2-metil-6-nitroquinoxalina (**40**) (Higashida, S., Sakurai, M., Yabe, Y., Nishihgaki, T., Komai, T. y Handa, H.; patente EP 0587311, 1994) (15,14 g, 80,1 mmoles) en tolueno (240 ml). La disolución se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, el precipitado obtenido se separó por filtración y se lavó con tolueno (40 ml) y diclorometano (50 ml). El precipitado (aldehído) obtenido se disolvió en acetona (400 ml), y se añadió en fracciones una disolución acuosa al 5% de permanganato de sodio (540 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se filtró. El filtrado se redujo hasta la mitad a vacío, y la disolución se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó ($\text{pH} = 1$) con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado así obtenido se separó por filtración y se colocó en un desecador durante 4 días, para dar como resultado el ácido **41** (5,26 g, 24,0 mmoles). Rendimiento: 30%; punto de fusión: $212\text{-}214^\circ\text{C}$; RMN^1H (200 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,51 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,67 (dd, 1H, $J = 2,5, 9$ Hz), 9,01 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 9,62 (s, 1H); RMN^{13}C (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 124,3, 124,9, 132,1, 141,6, 143,2, 146,3, 147,3, 148,8, 164,6; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1147, 1347, 1526, 1706, 3200-3500; MS (m/z , %) 219 (M^+ , 37), 175 (100), 129 (37), 102 (39), 75 (37).

Etapa B: 6-nitroquinoxalin-2-carboxilato de etilo (42)

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (750 μl) a una disolución del ácido **41** (5,00 g, 22,8 mmoles) en etanol anhidro (50 ml) en argón. La disolución se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, la disolución se evaporó a vacío, se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), y después la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío, para producir el éster **42** (3,79 g, 15,3 mmoles). Rendimiento: 67%; punto de fusión: $221\text{-}223^\circ\text{C}$; RMN^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1,58 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 4,68 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 8,53 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,68 (dd, 1H, $J = 2,5, 9$ Hz), 9,14 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 9,72 (s, 1H); IR (KBr) ν cm^{-1} : 1282, 1347, 1531, 1741; MS (m/z , %) 248 ($\text{M}^+ + 1$, 4), 203 (36), 175 (100), 128 (23), 101 (32), 75 (24).

Etapa C: 6-aminoquinoxalin-2-carboxilato de etilo (43)

Se añadió paladio al 10% sobre carbón (300 mg) a una disolución del éster nitrado **42** (2,93 g, 11,9 mmoles) en etanol (500 ml). La disolución se hidrogenó a presión atmosférica durante 3 horas 45. El medio de la reacción se filtró a través de Celite® 545, el residuo filtrado se lavó con etanol, y después los filtrados se evaporaron hasta sequedad. El sólido naranja obtenido se purificó mediante cromatografía sobre alúmina eluida con una mezcla de diclorometano/etanol (99/1, v/v), para dar como resultado la amina **43** (1,69 g, 7,79 mmoles). Rendimiento: 66%; Rf: 0,55 (Al_2O_3 , diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: $181\text{-}183^\circ\text{C}$; RMN^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 4,38 (m, 2H), 4,56 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,26 (dd, 1H, $J = 2,5, 9$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 9,35 (s, 1H); RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,4, 62,1, 106,9, 123,1, 131,9, 136,6, 138,4, 145,6, 145,9, 150,4, 164,7; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1299, 1487, 1613, 1701, 3202, 3431; MS (m/z , %) 217 (M^+ , 23), 145 (100), 117 (19), 90 (16), 63 (14).

Etapa D: 6-yodoquinoxalin-2-carboxilato de etilo (44)

Una disolución de nitrito de sodio (480 mg, 6,96 mmoles) en agua (3 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una disolución de la amina **43** (1,37 g, 6,31 mmoles) en ácido tetrafluorobórico al 50% (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante una hora, y después se añadió una disolución de yoduro de potasio (1,57 g, 9,46 mmoles) en agua (5 ml). La disolución se agitó a 0°C durante una hora y después a 50°C durante una hora. Después de volver a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basificó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (60 ml). La disolución se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa al 5% de hidrogenosulfato de sodio (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío.

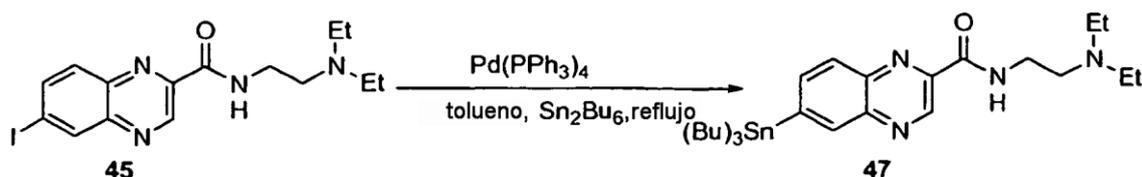
El residuo se depositó en una columna de alúmina eluida con diclorometano, para dar como resultado el éster yodado **44** (0,68 g, 2,07 mmoles). Rendimiento: 33%; Rf: 0,80 (Al₂O₃, diclorometano); punto de fusión: 160-162°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (t, 3H, J = 7 Hz), 4,59 (q, 2H, J = 7 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 2 y 9 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 2 Hz), 9,51 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,3, 62,7, 99,2, 131,6, 138,5, 140,0, 140,7, 143,0, 144,1, 145,7, 163,9; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1103, 1151, 1230, 1237, 1717; MS (m/z, %) 328 (M⁺, 19), 284 (43), 256 (100), 128 (29), 101 (50), 75 (30).

Etapa E: *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida (**45**)

El compuesto **45** se preparó según el procedimiento descrito en la preparación del compuesto **2**, usando 6-yodoquinoxalin-2-carboxilato de etilo (**44**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 7 horas. Rendimiento: 77%; punto de fusión: 60-62°C; Rf: 0,64 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (97/3, v/v)); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (t, 6H, J = 7 Hz), 2,54 (q, 4H, J = 7 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,49 (q, 2H, J = 6 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 2 y 9 Hz), 8,31 (m, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 2 Hz), 9,55 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12,1 (2C), 37,4, 47,1 (2C), 51,5, 97,9, 130,8, 138,5, 139,5, 139,6, 144,1, 144,3, 144,6, 162,9; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1517, 1661, 3397; MS (m/z, %) 398 (M⁺, 1), 86 (100), 58 (15).

Etapa F: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida (**46**)

El compuesto **46** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida (**45**) como material de partida. Rendimiento: 76%; punto de fusión: 201-203°C; RMN ¹H (200 MHz, d₆-DMSO) δ 1,28 (t, 6H, J = 7 Hz), 3,28 (m, 6H), 3,78 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,68 (s, 1H), 9,47 (m, 2H), 10,43 (bs, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1516, 1674, 2459, 3326. Anal. Calculado para C₁₅H₁₉N₄O·2HCl: C, 38,24; H, 4,49; N, 11,89. Encontrado: C, 38,25; H, 4,45; N, 11,81.

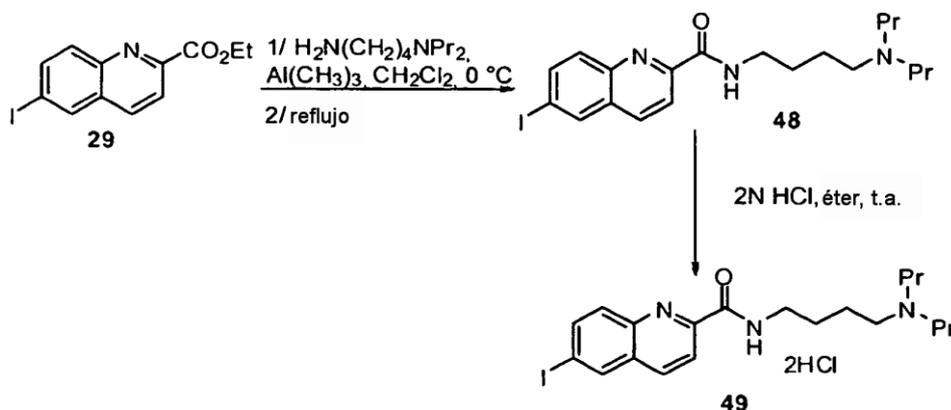


Etapa G: *N*-(2-dietilaminoetil)-6-(tributylestannil)quinoxalin-2-carboxamida (**47**)

El compuesto **47** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **32**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoisoquinoxalin-2-carboxamida (**45**) como material de partida. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de alúmina eluida con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano (7/3, v/v); rendimiento: 47%; líquido viscoso; Rf: 0,84 (Al₂O₃, acetato de etilo/ciclohexano (7/3, v/v)); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0,82 (t, 9H, J = 7 Hz), 1,07 (t, 6H, J = 7 Hz), 1,19 (m, 6H), 1,30 (m, 6H), 1,51 (m, 6H), 2,58 (q, 4H, J = 7 Hz), 2,68 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,54 (q, 2H, J = 6 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,41 (t, 1H, J = 6 Hz), 9,59 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 9,9 (3C, ¹J_{Sn-C} = 348 Hz), 11,8 (2C), 13,6 (3C), 27,3 (3C, ³J_{Sn-C} = 56 Hz), 29,0 (3C, ²J_{Sn-C} = 21 Hz), 37,2, 47,3 (2C), 51,6, 128,2, 137,7, 137,9, 140,3, 142,9, 143,4, 143,6, 149,0, 163,6; IR (CCl₄) ν cm⁻¹: 1521, 1684, 2929, 2961; ESI-MS m/z 563,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida (**49**)



Etapa A: *N*-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida (**48**)

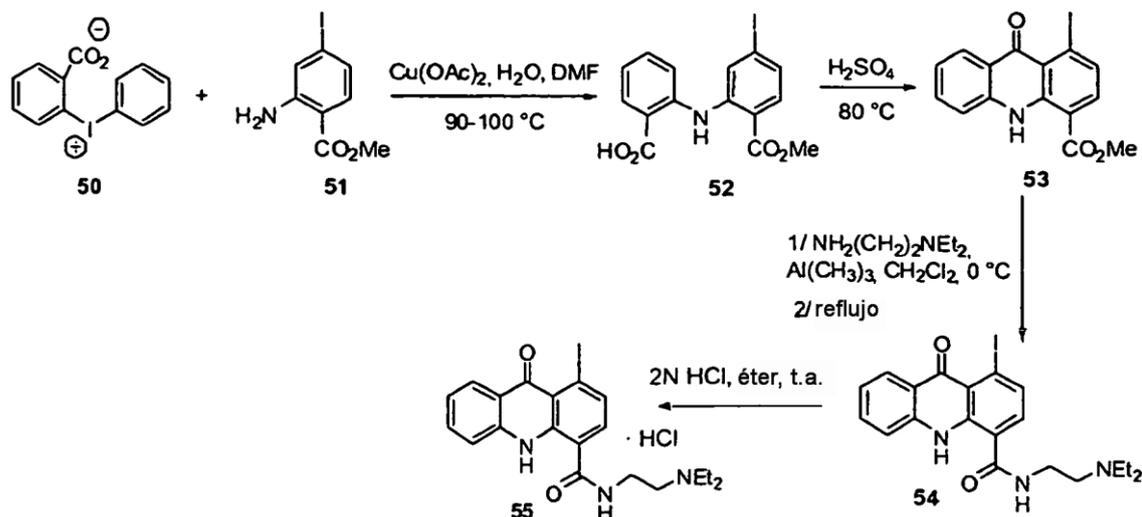
El compuesto **48** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 6-yodoquinolin-2-carboxilato de etilo (**29**) y 4-amino-*N,N*-dipropilbutilamina (Seguin, H., Gardette, D., Moreau, M. F., Madelmont, J. C. y Gramain, J. C., Synth. Commun., 1998, 28, 4257-4272) como materiales de partida. El medio de la reacción se calentó a reflujo durante 8 horas (360 mg, 0,82 mmoles). Rendimiento: 39%; líquido viscoso; Rf: 0,68 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (97/3, v/v)); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,80 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 1,44 (st, 4H, *J* = 7 Hz), 1,60 (m, 4H), 2,39 (t, 4H, *J* = 7 Hz), 2,50 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 3,47 (q, 2H, *J* = 6,5 Hz), 7,74 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,90 (dd, 1H, *J* = 9,2 Hz), 8,10 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,19 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 8,22 (d, 1H, *J* = 8 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 11,9 (2C), 19,5 (2C), 24,1, 27,6, 39,4, 53,5, 55,8 (2C), 93,9, 119,6, 130,7, 131,2, 136,2, 136,5, 138,8, 145,4, 150,3, 164,1; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1532, 1668, 2956; MS (m/z, %) 453 (M⁺, 5), 424 (33), 353 (20), 254 (34), 127 (23), 114 (100).

10 Etapa B: dihidrocloruro de *N*-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida (**49**)

El compuesto **49** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida (**48**) como material de partida. Rendimiento: 97%; punto de fusión: 133-135°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 0,87 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 1,66 (m, 8H), 2,94 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,12 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,16 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,51 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,58 (s, 1H), 9,05 (m, 1H), 10,55 (bs, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1534, 1663, 2962, 3250-3600. Anal. Calculado para C₂₀H₂₈N₃O·2HCl: C, 45,64; H, 5,75; N, 7,98. Encontrado: C, 46,51; H, 5,99; N, 8,16.

Ejemplo 13

Síntesis de hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-1-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**55**)



20 Etapa A: ácido 2-(5-yodo-2-(metoxicarbonil)fenilamino)benzoico (**52**)

Se añadieron 2-carboxilato de difenilyodonio (**50**) (Fieser, L. F.; Haddadin, M. J. Org. Synth. 1966, 46, 107-112) (0,88 g, 2,72 mmoles) y después acetato de cobre monohidratado (12 mg), a temperatura ambiente y con agitación moderada, a una disolución de 4-yodoantranilato de metilo (**51**) (Allison, B. D., Hack, M. D., Phuong, V. K., Rabinowitz, M. H. y Rosen, M. D., patente U.S. 2005/0038032, 2005) (0,50 g, 1,80 mmoles) en dimetilformamida (30 ml). La mezcla verde obtenida se calentó a 90-100°C, con agitación, durante 12 horas. El disolvente se evaporó subsiguientemente a vacío. Se añadieron sucesivamente al producto bruto acetato de etilo (18 ml) y después una disolución 0,1N de ácido clorhídrico (18 ml). La fase orgánica se separó después mediante precipitación y después se extrajo con una disolución acuosa 0,1N de amoníaco (2 x 9 ml). La fase acuosa recuperada se acidificó hasta pH = 6 con una disolución 0,1N de ácido clorhídrico. La mezcla se enfrió después en un baño de hielo y después se filtró a vacío. El precipitado obtenido se lavó con agua caliente (5 ml). Rendimiento: 80%; punto de fusión: 206-208°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 3,83 (s, 3H), 7,04 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,30 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 10,70 (s, 1H), 13,20 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 52,1, 101,9, 115,6, 118,2 (2C), 121,1, 125,3, 128,5, 131,8, 132,8, 133,5, 142,4, 144,4, 166,5, 168,3; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1220, 1254, 1575, 1685, 3000-3600; MS (m/z, %) 397 (M⁺, 100), 321 (88), 194 (59), 166 (95), 139 (62), 63 (77), 55 (61).

Etapa B: 9,10-dihidro-1-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**53**)

Una disolución de ácido 2-(5-yodo-2-(metoxicarbonil)fenilamino)benzoico (**52**) (1,00 g, 2,52 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (2 ml) se calentó, en argón, en un baño de aceite a 80°C durante 30 minutos. Después de volver a la temperatura ambiente, la disolución verde se enfrió con un baño de hielo y se diluyó con agua (15 ml). El precipitado verde obtenido se separó después por filtración a vacío, se lavó con agua (4 ml), se recogió en etanol

anhidro y después se secó mediante evaporación a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en sílice eluida con una mezcla de diclorometano/etanol (99,5/0,5, v/v), para dar como resultado el precipitado amarillo **53** (92 mg, 0,24 mmoles). Rendimiento: 85%; Rf: 0,65 (SiO₂, diclorometano/etanol (99,5/0,5, v/v)); punto de fusión: 189-191°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4,01 (s, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,67 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 7,91 (m, 2H), 8,42 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 12,07 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 52,8, 102,4, 113,4, 117,3, 119,8, 121,4, 122,9, 127,5, 134,1, 135,1, 135,3, 138,7, 142,4, 168,6, 176,2; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1273, 1508, 1613, 1640, 1685, 3217; MS (m/z, %) 379 (M⁺, 71), 347 (81), 192 (24), 164 (100), 127 (24), 88 (24), 76 (24), 63 (24).

Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-1-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**54**)

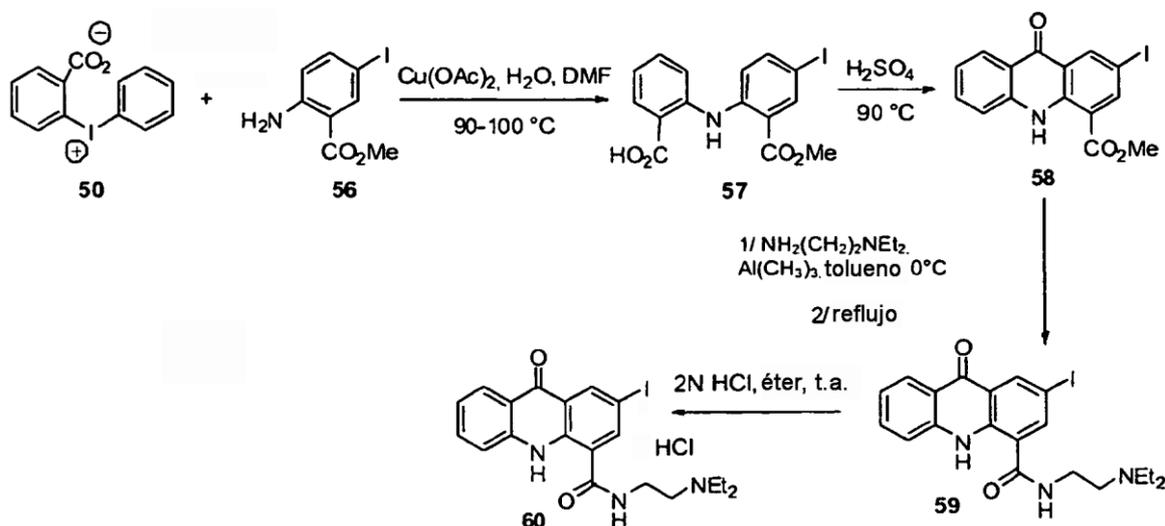
El compuesto **54** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 9,10-dihidro-1-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**53**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 5 horas. Rendimiento: 64%; Rf: 0,40 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 248-250°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (t, 6H, J = 6,5 Hz), 2,60 (q, 4H, J = 6,5 Hz), 2,70 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 7,19 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,57 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 8 Hz), 12,75 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11,7 (2C), 37,1, 46,9 (2C), 51,2, 99,0, 117,5 (2C), 119,9, 121,3, 122,5, 127,4, 130,9, 134,0, 134,8, 139,1, 142,1, 168,4, 176,5; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1513, 1615, 3281; MS (m/z, %) 463 (M⁺, 1), 86(100), 58 (16).

Etapa D: hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-1-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**55**)

El compuesto **55** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-1-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**54**) como material de partida. Rendimiento: 81% punto de fusión: 269-271°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,26 (t, 6H, J = 7 Hz), 3,22 (m, 4H), 3,33 (m, 2H, J = 7 Hz), 3,75 (m, 2H), 7,33 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,96 (m, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 8 Hz), 9,49 (bs, 1H), 10,39 (bs, 1H), 12,70 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₅-DMSO-) δ 8,3 (2C), 34,3, 46,5 (2C), 49,6, 99,1, 117,7, 118,0, 118,8, 120,4, 122,3, 126,3, 133,0, 134,1, 134,3, 138,6, 141,3, 168,2, 175,2; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1513, 1577, 1613, 3057, 3100-3500. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂IN₃O₂·HCl·3H₂O: C, 43,38; H, 5,28; N, 7,59. Encontrado: C, 43,74; H 4,99; N, 7,68.

Ejemplo 14

Síntesis de hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**60**)



Etapa A: ácido 2-(4-yodo-2-(metoxicarbonil)fenilamino)benzoico (**57**)

El compuesto **57** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **52**, usando 5-yodoantranilato de metilo (**56**) (Sy, W. W., Synth. Commun., 1992, 22, 3215-3219) como material de partida. Rendimiento: 59%; Rf: 0,86 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (9/1, v/v)); punto de fusión: 230-232°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 3,86 (s, 3H), 7,00 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,46 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,14 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 13,21 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 52,2, 81,5, 117,8, 118,0, 118,7, 119,9, 120,7, 131,7, 133,4, 139,2, 141,8, 142,7, 143,1, 165,5, 168,4; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1209, 1269, 1508, 1577, 1683, 1719, 2800-3200; MS (m/z, %) 397 (M⁺, 100), 320 (67), 194 (54), 166 (77), 139 (59), 63 (72).

Etapa B: 9,10-dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**58**)

El compuesto **58** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **53**, usando ácido 2-(4-yodo-2-(metoxicarbonil)fenilamino)-benzoico (**52**) como material de partida. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de sílice eluida con una mezcla de diclorometano/etanol (99,5/0,5, v/v), para dar como resultado, en orden de elución:

5 9,10-Dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**58**)

Rendimiento: 85%; Rf: 0,41 (SiO₂, diclorometano/etanol (99,5/0,5, v/v)); punto de fusión: 275-277°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4,03 (s, 3H), 7,32 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,99 (d, 1H, J = 2 Hz), 11,65 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 52,9, 81,9, 115,6, 117,8, 121,7, 122,8, 124,2, 127,3, 134,4, 139,9, 140,9, 142,4, 144,5, 167,3, 176,5; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1282, 1430, 1508, 1694, 3262; MS (m/z, %) 379 (M⁺, 100), 347 (52), 164 (30).

10

9,10-Dihidro-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (Rewcastle, G. W. y Denny, W. A., Synthesis, 1985, 220-222).

Rendimiento: 8%; Rf: 0,21 (SiO₂, diclorometano/etanol (99,5/0,5, v/v)); punto de fusión: 170-172°C (bibl.: 172°C).

Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**59**)

El compuesto **59** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 9,10-dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**58**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 1,5 horas en tolueno anhidro. Rendimiento: 88%; Rf: 0,43 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 250-252°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (t, 6H, J = 7 Hz), 2,67 (q, 4H, J = 7 Hz), 2,75 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,56 (m, 2H), 7,21 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,65 (bs, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,75 (d, 1H, J = 2 Hz), 12,15 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11,8 (2C), 37,4, 46,9 (2C), 51,2, 82,0, 117,9, 120,0, 121,2, 122,3, 124,0, 126,8, 134,0, 139,7, 139,8, 140,0 (2C), 166,9, 176,5; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1512, 1617, 3422; MS (m/z, %) 463 (M⁺, 6), 348 (18), 320 (14), 193 (11), 164 (11), 86 (100), 58 (23).

20

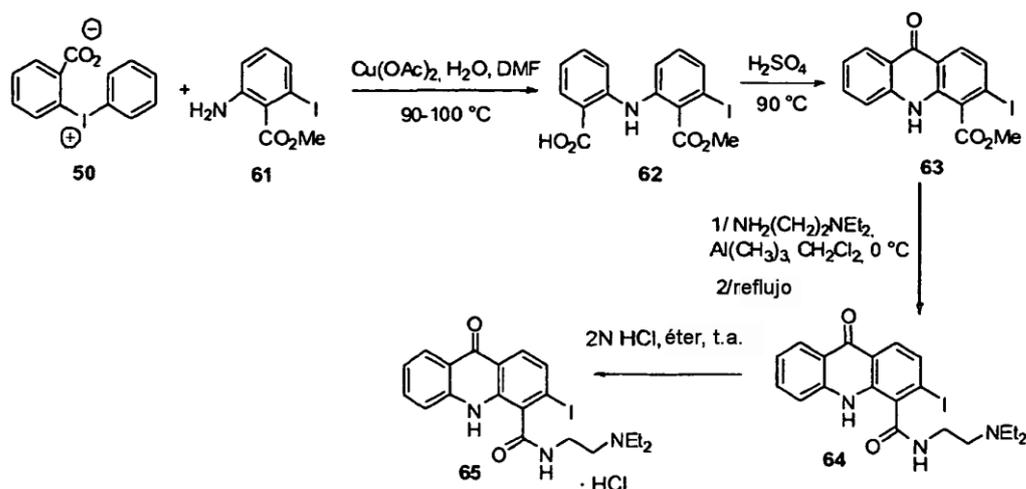
Etapa D: hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**60**)

El compuesto **60** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3** usando *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**59**) como material de partida. Rendimiento: 71%; punto de fusión: 298-300°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,27 (m, 6H), 3,23 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 7,33 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,75 (m, 2H), 8,23 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,60 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,42 (bs, 1H), 10,27 (bs, 1H), 12,19 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,3 (2C), 34,2, 46,4 (2C), 49,5, 83,2, 118,6, 120,5 (2C), 122,3, 123,3, 125,9, 134,3, 138,2, 139,3, 139,8, 140,7, 166,8, 175,3; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1300, 1517, 1560, 1617, 3200-3400.

30

Ejemplo 15

Síntesis de hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-3-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**65**)



Etapa A: ácido 2-(3-yodo-2-metoxicarbonilfenilamino)benzoico (**62**)

35 El compuesto **62** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **52**, usando 6-yodoantranilato de metilo (**61**) (Seltzman, H. H. y Berrang, B. D., Tetrahedron Lett., 1993, 34, 3083-3086) como material de partida. Rendimiento: 67%; punto de fusión: 191-193°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 3,85 (s, 3H), 6,85 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,18 (m, 2H), 7,40 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,90 (d, 1H, J =

8 Hz), 9,93 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 52,6, 93,6, 113,6, 114,4, 118,7, 121,1, 131,8, 131,9, 133,0, 133,4, 134,2, 139,0, 145,8, 167,6, 169,9; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1247, 1269, 1444, 1575, 1657, 1740, 2700-3200, 3318; MS (m/z, %) 397 (M, 73), 321 (100), 194 (36), 166 (41), 139 (18).

Etapa B: 9,10-dihidro-3-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**63**)

- 5 El compuesto **63** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **53**, usando ácido 2-(3-yodo-2-(metoxicarbonil)fenilamino)benzoico (**62**) como material de partida. Rendimiento: 65%; Rf: 0,41 (SiO₂, diclorometano/etanol (99,5/0,5, v/v)); punto de fusión: 202-204°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (s, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,70 (t, 1H, *J* = 7 Hz), 7,88 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,23 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,41 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 10,56 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 53,3, 102,0, 118,1, 120,4, 120,5, 122,2, 125,8, 127,8, 128,9, 131,1, 134,1, 137,4, 140,7, 167,0, 176,1; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1281, 1431, 1583, 1617, 3000-3600; MS (m/z, %) 379 (M⁺, 60), 347 (100), 164 (54), 139 (25), 63 (29).

Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-3-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**64**)

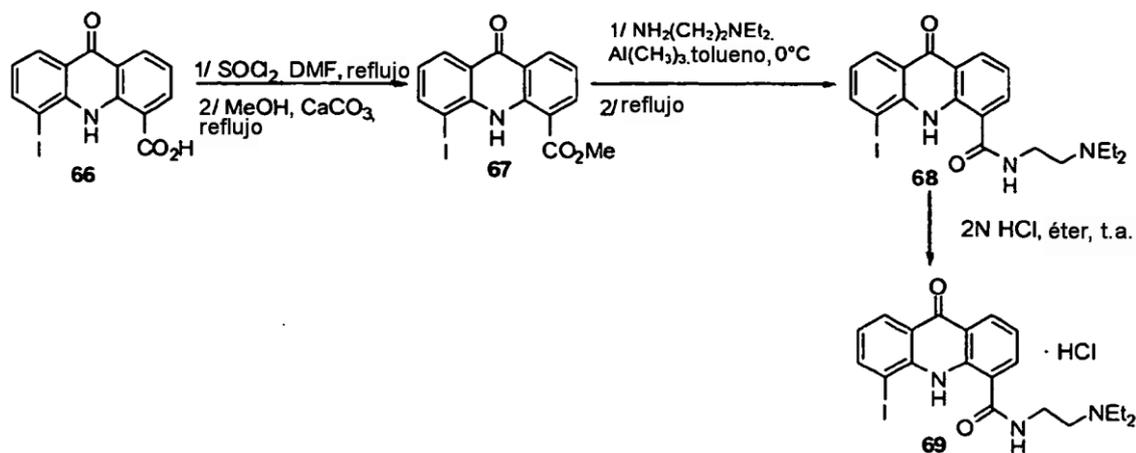
- 15 El compuesto **64** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 9,10-dihidro-3-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**63**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 6 horas. Rendimiento: 38%; Rf: 0,40 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 215-217°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,37 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,19 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,59 (m, 3H), 8,21 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,77 (bs, 1H), 10,09 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,8 (2C), 39,5, 46,8 (2C), 50,3, 102,3, 118,2, 120,3, 120,4, 121,9, 125,7, 127,6, 130,9, 132,0, 133,9, 137,2, 140,9, 166,5, 176,3; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1556, 1614, 2960-3230; MS (m/z, %) 463 (M⁺, 1), 86 (100), 58 (12).

Etapa D: hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-3-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**65**)

- 25 El compuesto **65** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-3-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**64**) como material de partida. Rendimiento: 87%; punto de fusión: 262-264°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,27 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,23 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 7,32 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,75 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,99 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,21 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 9,05 (m, 1H), 10,17 (bs, 1H), 10,79 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,4 (2C), 34,5, 46,6 (2C), 49,3, 102,6, 118,3, 120,4 (2C), 121,9, 125,7, 127,8, 130,9, 131,6, 133,8, 137,2, 141,0, 166,9, 176,3; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1427, 1590, 1618, 3200-3400. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂N₃O₂·HCl·H₂O: C, 46,39; H, 4,87; N, 8,12. Encontrado: C, 46,59; H, 4,89; N, 8,06.

30 Ejemplo 16

Síntesis de hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-5-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**69**)



Etapa A: 9,10-dihidro-5-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**67**)

- 35 Se añadió dimetilformamida (3 gotas) a una disolución de ácido 9,10-dihidro-5-yodo-9-oxoacridin-4-carboxílico (**66**) (Rewcastle, G. W. y Denny, W. A., Synthesis, 1985, 2, 217-220) (1,00 g, 2,74 mmoles) en cloruro de tionilo (30 ml). El medio de la reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos y después el cloruro de tionilo se eliminó mediante evaporación a vacío. El cloruro de ácido se recogió en tolueno anhidro (20 ml) a fin de evaporarlo nuevamente hasta sequedad. El precipitado se disolvió en metanol anhidro (30 ml) y después se añadió carbonato de calcio (1,20 g). La mezcla se llevó a reflujo subsiguientemente durante 3 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, el carbonato de calcio se separó por filtración. El precipitado se recogió en una disolución 1N de ácido clorhídrico (25 ml) y se filtró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y después todas las fases orgánicas se

combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de alúmina eluida con diclorometano, para dar como resultado el éster **67** (0,59 g, 1,56 mmoles). Rendimiento: 57%; Rf: 0,78 (Al₂O₃, diclorometano); punto de fusión: 174-176°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (s, 3H), 7,06 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 8Hz), 8,17 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,46 (m, 2H), 8,69 (d, 1H, J = 8 Hz), 12,11 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 52,9, 86,2, 114,3, 120,8, 121,9, 122,5, 123,6, 127,7, 133,8, 137,0, 140,7, 141,5, 144,0, 168,0, 177,6; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1141, 1279, 1430, 1518, 1608, 3197; MS (m/z, %) 379 (M⁺, 80), 347 (100), 164 (99), 75 (71), 63 (40).

Etapa B: *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-5-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**68**)

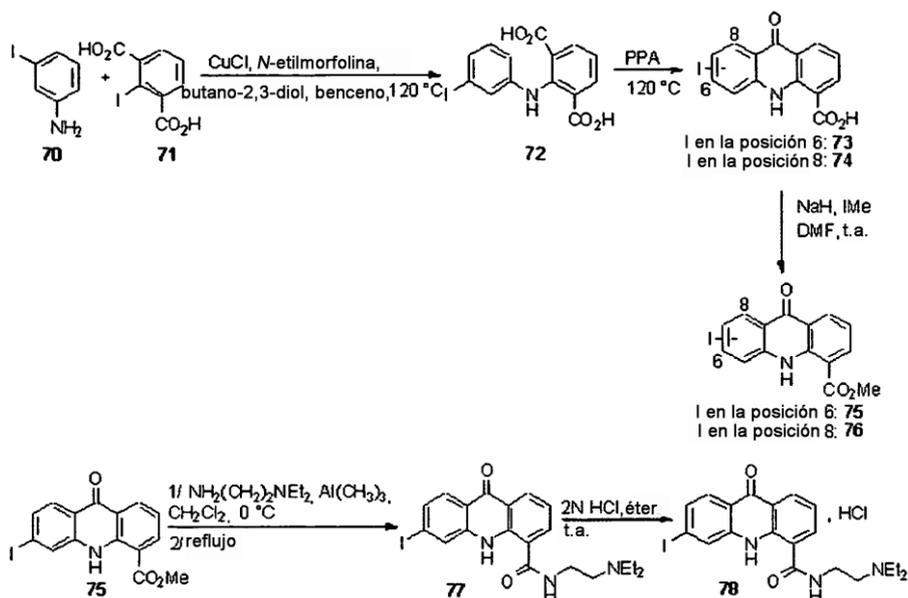
El compuesto **68** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 9,10-dihidro-5-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**67**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 2 horas en tolueno anhidro. Rendimiento: 73%; Rf: 0,23 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 148-150°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (t, 6H, J = 7 Hz), 2,61 (q, 4H, J = 7 Hz), 2,72 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 6,95 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,58 (bs, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 8 Hz), 12,80 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11,8 (2C), 37,3, 46,9 (2C), 51,2, 86,3, 118,1, 120,6, 122,2, 122,3, 123,2, 127,6, 131,8, 132,0, 141,1, 141,2, 143,9, 167,9, 177,8; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1521, 1610, 3200-3500; MS (m/z, %) 463 (M⁺, 1), 86 (100), 58 (7).

Etapa C: hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-5-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**69**)

El compuesto **69** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-5-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**68**) como material de partida. Rendimiento: 82%; punto de fusión: 251-253°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,27 (t, 6H, J = 7 Hz), 3,24 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 7,12 (t, 1H, J = 8Hz), 7,43 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 7 Hz), 9,55 (bs, 1H), 10,34 (bs, 1H), 12,97 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,3 (2C), 34,2, 46,5 (2C), 49,8, 87,5, 117,4, 120,7, 121,1, 121,3, 123,5, 126,5, 130,8, 133,8, 140,5 (2C), 144,0, 168,1, 176,3; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1301, 1428, 1522, 1611, 2650, 2946, 3200-3400. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂IN₃O₂·HCl·H₂O: C, 46,39; H, 4,87; N, 8,12. Encontrado: C, 46,03; H, 4,80; N, 8,06.

Ejemplo 17

Síntesis de hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**78**)



Etapa A: ácido 2-(3-yodofenilamino)isoftálico (**72**)

Se añadieron 3-yodoanilina (**70**) (6,74 g, 30,8 mmoles) y cloruro de cobre (2,03 g, 20,5 mmoles) en argón, a una disolución de ácido 2-yodoisoftálico (**71**) (Rewcastle G. W. y Denny, W. A., Synthesis, 1985, 217-220) (6,00 g, 20,6 mmoles) en una mezcla de butano-2,3-diol anhidro (25 ml) y benceno anhidro (45 ml). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite previamente calentado hasta 120°C. Cuando la temperatura interna alcanzó aproximadamente 100°C, se añadió la *N*-etilmorfolina anhidra (5,88 ml, 45,9 mmoles), y después la mezcla de reacción se agitó a 120°C (externa) durante 4 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, la disolución se trató con una disolución acuosa 0,5N de amoníaco (100 ml) y después con carbón activo (6 g). La mezcla se filtró

subsiguientemente a través de Celite® 521, y el residuo filtrado se lavó varias veces con agua (2 x 50 ml). Los filtrados se acidificaron con ácido clorhídrico 2N (80 ml), y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica se filtró a través de Celite® 521 a fin de eliminar un precipitado inorgánico y después se extrajo con una disolución acuosa 0,5N de amoníaco (2 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y después se concentró hasta 2/3 a vacío. El precipitado formado se separó por filtración y después se lavó con agua caliente. El precipitado se recogió subsiguientemente en etanol anhidro (50 ml) para secarlo a vacío, para dar como resultado el ácido **72** (2,12 g, 5,34 mmoles). Rendimiento: 26%; punto de fusión: 214-216°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 6,89 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,98 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,08 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,21 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 9,54 (bs, 1H), 13,10 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 95,1, 116,4, 120,2, 122,0 (2C), 125,2, 129,6, 130,9, 135,0 (2C), 142,8, 145,5, 168,4 (2C); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1249, 1432, 1584, 1665, 1693, 2800-3200; MS (*m/z*, %) 383 (M⁺, 100), 321 (38), 194 (48), 166 (53), 139 (21).

Etapa B: ácido 9,10-dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxílico (**73**) y ácido 9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxílico (**74**)

Se disolvió ácido 2-(3-yodofenilamino)isoftálico (**72**) (0,89 g, 23,2 mmoles) en ácido polifosfórico (PPA) (26 g) a 120°C (interna). La mezcla se agitó a 120°C (interna) durante 2 horas y después se vertió en agua hirviendo (86 ml). El precipitado formado se separó por filtración y después se disolvió en una mezcla 1/1 (v/v) de metanol y una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (140 ml). La disolución se calentó hasta 60°C (interna) y después se filtró mientras estaba caliente. El filtrado se acidificó (pH = 5) con ácido acético glacial (10 ml), se concentró hasta 2/3 a vacío y se enfrió en un baño de hielo hasta que se produjo precipitación. El precipitado amarillo formado se separó por filtración y después se recogió en etanol (20 ml) para secarlo a vacío, para dar como resultado una mezcla (1/1, presentada por RMN ¹H) de los ácidos **73** y **74** (0,71 g, 1,95 mmoles).

Etapa C: 9,10-dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**75**) y 9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**76**)

Se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (10,4 mg, 0,26 mmoles) a una mezcla de ácido 9,10-dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxílico (**73**) y ácido 9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxílico (**74**) (95,0 mg, 0,26 mmoles) en dimetilformamida anhidra (5 ml), agitada previamente durante 10 minutos, a temperatura ambiente en argón. La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió subsiguientemente yoduro de metilo (16,2 μ l, 0,26 mmoles) a la disolución, que se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La disolución roja obtenida se evaporó después a vacío. La mezcla se diluyó subsiguientemente con agua (10 ml), se basificó con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas obtenidas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se separó subsiguientemente mediante cromatografía en una columna de sílice eluida con diclorometano, para dar como resultado, en orden de elución, los siguientes productos:

9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**76**)

(50 mg, 0,13 mmoles); rendimiento: 51%; Rf: 0,58 (SiO₂, diclorometano); punto de fusión: 239-241°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,01 (s, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,92 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 8,37 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 8,67 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 11,64 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 52,6, 92,5, 113,3, 118,6, 119,0, 120,5, 122,3, 133,8, 134,4, 136,6, 137,2, 140,7, 141,3, 168,4, 176,1; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1261, 1592, 1611, 1692, 2926, 2961; MS (*m/z*, %) 379 (M⁺, 79), 347 (82), 220 (28), 192 (34), 164 (100), 75 (43), 63 (33).

9,10-Dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**75**)

(32 mg, 0,08 mmoles); rendimiento: 32%; Rf: 0,38 (SiO₂, diclorometano); punto de fusión: 258-260°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4,03 (s, 3H), 7,30 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,61 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,85 (s, 1 H), 8,13 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,46 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 8,71 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 11,77 (bs, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 52,7, 101,5, 120,5, 120,8, 121,3, 122,7, 126,4, 128,5, 131,6, 134,0, 136,9, 140,7, 141,7, 168,5, 174,6; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1280, 1589, 1609, 1640, 1685, 3271; MS (*m/z*, %) 379 (M⁺, 95), 347 (100), 220 (32), 192 (29), 164 (99), 137 (26), 75 (58), 63 (42).

Etapa D: *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**77**)

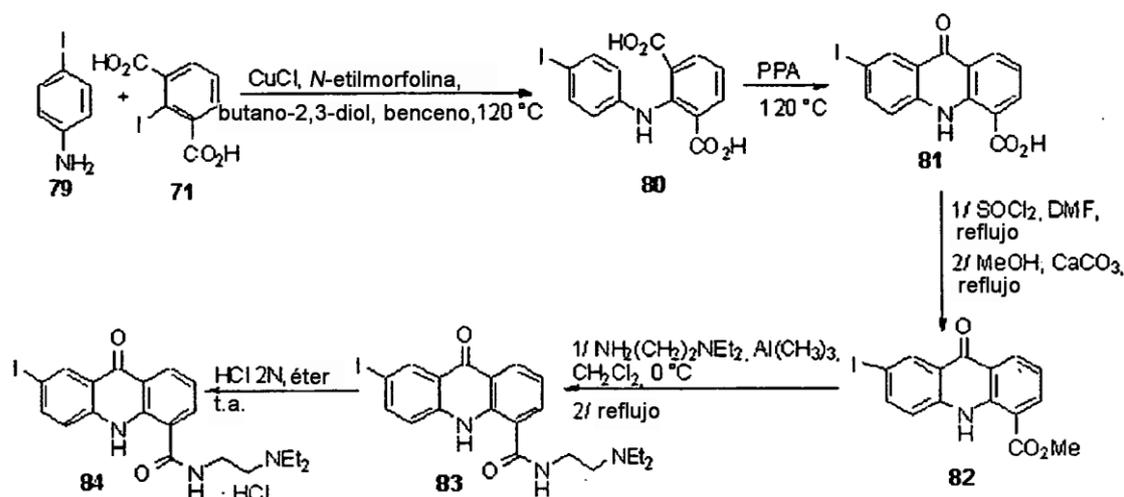
El compuesto **77** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 9,10-dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**75**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 2 horas. Rendimiento: 65%; Rf: 0,25 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 208-210°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,95 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,47 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,70 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,25 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 8,51 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,67 (bs, 1H), 12,40 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 9,9 (2C), 35,9, 47,9 (2C), 52,5, 101,3, 116,7, 120,5, 120,6, 122,7, 126,5, 128,3, 131,0, 132,0, 133,0, 140,7, 141,2, 168,7, 177,7; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1301, 1449, 1522, 1560, 1580, 1610, 2966, 3343; MS (*m/z*, %) 463 (M⁺, 1), 86 (100), 58 (12).

Etapa E: hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**78**).

El compuesto **78** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**77**) como material de partida. Rendimiento: 46%; punto de fusión: 266-268°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,27 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,23 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 7,37 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,61 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,93 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 8,42 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 9,43 (m, 1H), 10,41 (bs, 1H), 12,2 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,3 (2C), 34,2, 46,5 (2C), 49,7, 102,2, 118,6, 119,5, 120,4, 121,7, 126,8, 127,4, 130,2, 130,6, 133,6, 139,9, 140,6, 167,9, 176,2; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1309, 1450, 1523, 1577, 1611, 3066, 3250-3450. Anal. calculado para C₂₀H₂₂I N₃O₂·HCl·1,5H₂O: C, 45,60; H, 4,97; N, 7,98. Encontrado: C, 45,80; H, 4,71; N, 7,92.

Ejemplo 18

- 10 Síntesis de hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**84**) y de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-9-oxo-7-(tributylestannil)acridin-4-carboxamida (**85**).



Etapa A: ácido 2-(4-yodofenilamino)isoftálico (**80**)

- 15 El compuesto **80** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **72**, usando 4-yodoanilina (**79**) como material de partida. Rendimiento: 62%; punto de fusión: 241-243°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 6,75 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,04 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,49 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,94 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 9,60 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 83,8, 119,7 (2C), 119,8, 121,4 (2C), 135,1 (2C), 137,4 (2C), 143,3, 143,9, 168,5 (2C); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1243, 1408, 1505, 1592, 1689, 2800-3200; MS (*m/z*, %) 383 (M⁺, 100), 194 (86), 166 (35), 139 (22).

- 20 Etapa B: ácido 9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxílico (**81**)

- 25 El compuesto **81** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **73**, usando ácido 2-(4-yodofenilamino)isoftálico (**80**) como material de partida. Rendimiento: 63%; punto de fusión: 355-357°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 7,25 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,46 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,86 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,34 (m, 3H), 11,93 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 85,8, 115,9, 120,4, 121,0, 121,4, 122,2, 131,9, 134,0, 136,9, 139,0, 140,9, 141,6, 169,0, 175,1; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1148, 1446, 1518, 1609, 1693, 2800-3200; MS (*m/z*, %) 365 (M⁺, 95), 347 (100), 319 (23), 164 (33).

Etapa C: 9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**82**)

- 30 El compuesto **82** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **67**, usando ácido 9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxílico (**81**) como material de partida. Rendimiento: 60%; Rf 0,85 (Al₂O₃, diclorometano); punto de fusión: 224-226°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4,01 (s, 3H), 7,14 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,25 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,89 (dd, 1H, *J* = 8,5, 2 Hz), 8,41 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,67 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,72 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 11,76 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 52,7, 85,4, 113,9, 119,6, 120,4, 122,5, 123,2, 134,0, 136,0, 136,9, 139,3, 141,6, 142,3, 168,4, 176,5; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1137, 1440, 1518, 1589, 1614, 1692, 3247; MS (*m/z*, %) 379 (M⁺, 91), 347 (100), 220 (29), 164 (94), 75 (44), 63 (34).

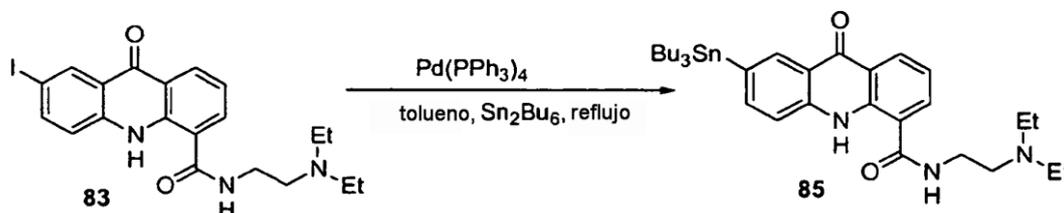
- 35 Etapa D: *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**83**)

El compuesto **83** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**82**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 6 horas. Rendimiento: 69%; Rf: 0,27 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 140-142°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,01 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 7,07

(d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,24 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,25 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,53 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,65 (m, 2H), 12,48 (s, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 10,0 (2C), 35,9, 47,6 (2C), 52,2, 84,9, 116,8, 119,7, 120,4, 122,4, 122,8, 131,9, 132,9, 135,6, 139,2, 141,0, 141,9, 168,6, 176,5; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1300, 1516, 1613, 1647, 2800-3500; MS (m/z , %) 463 (M^+ , 4), 86 (100), 58 (7).

5 Etapa E: hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**84**)

El compuesto **84** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**83**) como material de partida. Rendimiento: 99%; punto de fusión: 220-222°C; RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,27 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 3,23 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,44 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 9,46 (bs, 1H), 10,40 (bs, 1H), 12,38 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,3 (2C), 34,2, 46,5 (2C), 49,7, 85,7, 118,5, 120,4, 121,0, 121,6, 122,2, 130,4, 133,7, 134,1, 139,2, 140,1, 141,7, 168,0, 175,2; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1303, 1517, 1617, 3200-3400. Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 44,83; H, 5,08; N, 7,84. Encontrado: C, 44,67; H, 4,43; N, 7,76.

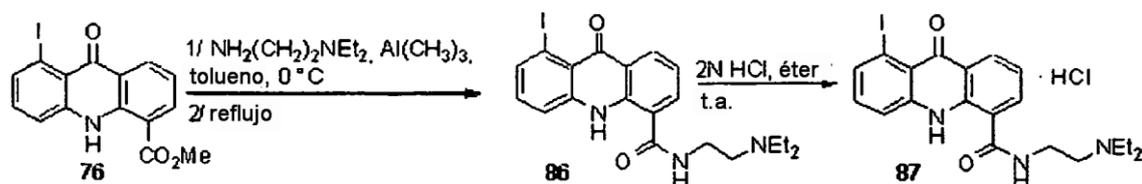


15 Etapa F: *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-9-oxo-7-(tributilestannil)-acridin-4-carboxamida (**85**)

El compuesto **85** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **32**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**83**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 4 horas. El residuo obtenido se cromatógrafió en una columna de alúmina eluida con acetato de etilo. Rendimiento: 69%; Rf: 0,20 (Al_2O_3 , acetato de etilo); líquido viscoso; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, 9H, $J = 7$ Hz), 1,05 (m, 12H), 1,24 (m, 6H), 1,55 (m, 6H), 2,57 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2,70 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,52 (m, 2H), 7,19 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,52 (bs, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,54 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 12,40 (bs, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 9,9 (3C, $^1J_{\text{Sn-C}} = 324$ Hz), 12,1 (2C), 13,7 (3C), 27,4 (3C, $^3J_{\text{Sn-C}} = 55$ Hz), 29,2 (3C, $^2J_{\text{Sn-C}} = 20$ Hz), 37,3, 46,9 (2C), 51,1, 117,2, 117,8, 119,5, 121,1, 123,3, 131,3, 131,8, 134,8, 135,1, 140,4, 141,3, 141,4, 168,4, 178,2; IR (CCl_4) ν cm^{-1} : 1150, 1505, 1608, 1652, 2928, 2960; ESI-MS m/z 628,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 19

Síntesis de hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**87**)



Etapa A: *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**86**)

El compuesto **86** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**76**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 4 horas en tolueno anhidro. Rendimiento: 63%; producto inestable; Rf: 0,30 (Al_2O_3 , diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 144-146°C; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 2,76 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2,86 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,59 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,80 (bs, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,54 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 11,30 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 11,3 (2C), 36,6, 47,0 (2C), 51,3, 92,2, 116,8, 118,5, 118,7, 120,3, 122,4, 131,8, 132,1, 133,6, 136,6, 140,1, 141,3, 168,1, 176,1; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1298, 1514, 1606, 1645, 2800-3500; MS (m/z , %) 463 (M^+ , 1), 86 (100), 58 (12).

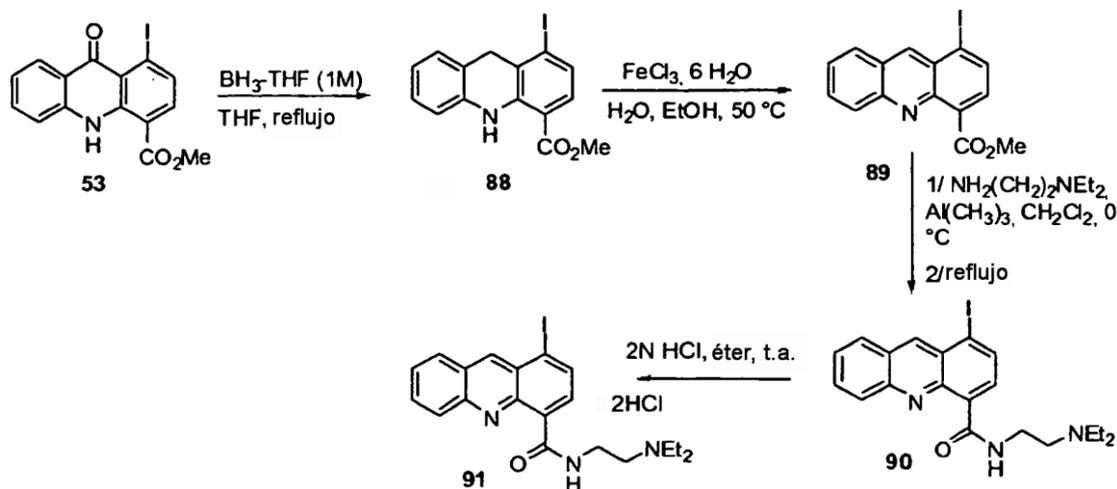
Etapa B: hidrocloreto de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**87**)

El compuesto **87** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida (**86**) como material de partida. Rendimiento: 91%; punto de fusión: 228-230°C; RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,25 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 3,30 (m, 6H), 3,71 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,43 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 9,23 (bs, 1H), 9,44 (m, 1H), 12,26 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,3 (2C), 34,2, 46,5 (2C), 49,7, 92,4, 117,5, 117,8,

119,3, 120,4, 121,6, 130,9, 133,4, 134,2, 136,3, 139,3, 141,2, 168,0, 175,0; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1295, 1458, 1517, 1560, 1607, 2925, 3200-3400. Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 47,21; H, 4,74; N, 8,26. Encontrado: C, 47,70; H, 5,12; N, 8,29.

Ejemplo 20

5 Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-1-yodoacridin-4-carboxamida (**91**)



Etapas A: 1-yodoacridano-4-carboxilato de metilo (**88**)

Una disolución 1M de $\text{BH}_3\text{-THF}$ (0,82 ml, 0,82 mmoles) se añadió gota a gota a reflujo, en argón, a una disolución de 9,10-dihidro-1-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**53**) (0,26 g, 0,69 mmoles) en THF anhidro (10 ml). El medio se calentó a reflujo durante 45 minutos. Después de volver a la temperatura ambiente, la reacción se detuvo con una disolución 3N de ácido clorhídrico (5 ml), y después el medio se basificó usando una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (pH = 8-9). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto bruto de la reacción se purificó mediante cromatografía en sílice eluida con diclorometano, para dar como resultado el acridano **88** (188 mg, 0,52 mmoles); rendimiento: 75%; Rf: 0,91 (SiO_2 , diclorometano); punto de fusión: $119\text{-}121^\circ\text{C}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,91 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,88 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,10 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 9,93 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 38,1, 52,0, 109,0, 109,8, 114,5, 119,5, 121,8, 124,3, 127,6, 128,6, 128,8, 130,1, 137,9, 143,6, 168,8; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1252, 1269, 1431, 1498, 1585, 1690, 2948, 3304; MS (m/z, %) 365 (M^+ , 100), 332 (78), 206 (52), 178 (53), 151 (23).

20 Etapas B: 1-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**89**)

Se disolvió 1-yodoacridano-4-carboxilato de metilo (**88**) (140 mg, 0,38 mmoles) en una mezcla de agua (2 ml) y etanol (10 ml) y después se añadió $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,30 g). La disolución se agitó a 50°C durante 30 minutos, y después se añadió una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml). La fase acuosa se extrajo subsiguientemente con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto **89** obtenido es muy inestable y se usó sin purificación (121 mg, 0,33 mmoles); rendimiento: 87%; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,00 (s, 3H), 7,53 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,76 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,07 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,91 (s, 1H).

Etapas C: *N*-(2-dietilaminoetil)-1-yodoacridin-4-carboxamida (**90**)

El compuesto **90** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 1-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**89**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 4 horas. Rendimiento: 80%; Rf: 0,40 (Al_2O_3 , diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: $103\text{-}105^\circ\text{C}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 2,78 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2,88 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,83 (m, 2H), 7,63 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,85 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 8,07 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,24 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,29 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,60 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 9,04 (s, 1H), 11,82 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 11,6 (2C), 38,0, 47,1 (2C), 51,9, 103,8, 126,9, 127,0, 128,0, 128,3, 128,7, 129,4, 131,9, 135,4, 137,1, 142,6, 145,8, 148,1, 165,4; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1517, 1649, 1654, 2967, 3186, 3300-3500; MS (m/z, %) 447 (M^+ , 8), 332 (18), 177 (17), 86 (100), 58 (15).

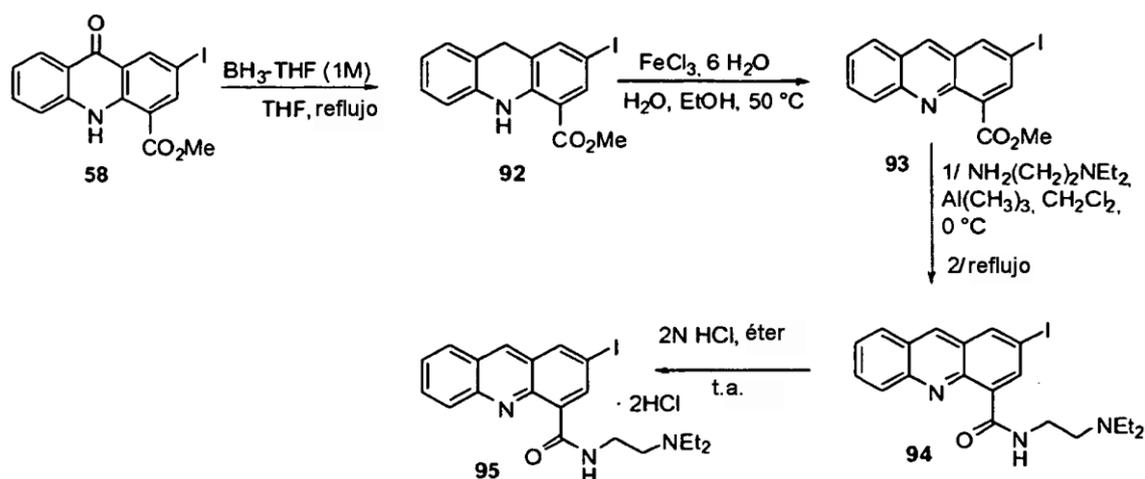
Etapas D: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-1-yodoacridin-4-carboxamida (**91**)

El compuesto **91** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-1-yodoacridin-4-carboxamida (**90**) como material de partida. Rendimiento: 71%; punto de fusión: $219\text{-}221^\circ\text{C}$; RMN ^1H (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 1,27 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 3,27 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 7,80 (t 1H, J

= 7,5 Hz), 8,06 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,40 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,46 (m, 2H), 8,58 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 9,34 (s, 1H) 10,25 (s, 1H), 11,30 (s, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,5 (2C), 34,5, 46,9 (2C), 54,9, 105,4, 126,6, 127,4, 127,5, 128,3, 128,8, 132,7, 134,8, 136,8, 142,9, 144,7, 147,4, 165,4, no se observó un carbono; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1394, 1549, 1577, 1624, 2472, 2638, 2975, 3200-3500. Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}\cdot 2\text{HCl}$: C, 46,18; H, 4,65; N, 8,08. Encontrado: C, 46,38; H, 4,79; N, 7,99.

5

Ejemplo 21

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-4-carboxamida (**95**)Etapa A: 2-yodoacridano-4-carboxilato de metilo (**92**)

10 El compuesto **92** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **88**, usando 9,10-dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**58**) como material de partida. Rendimiento: 58%; Rf: 0,93 (SiO₂, diclorometano); punto de fusión: 148-150°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 6,77 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,90 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 9,77 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 31,0, 52,2, 79,2, 112,3, 114,9, 119,4, 121,9, 124,4, 127,5, 128,4, 137,5, 138,3, 141,3, 143,3, 167,7; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1253, 1263, 1501, 1676, 2941, 3344; MS (m/z , %) 365 (M^+ , 100), 332 (23), 178 (58), 151 (20), 127 (22).

15

Etapa B: 2-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**93**)

20 El compuesto **93** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **89**, usando metilo 2-yodoacridano-4-carboxilato de (92) como material de partida. Rendimiento: 93%; producto muy inestable; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 4,14 (s, 3H), 7,62 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,88 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,36 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (s, 1H).

20

Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-4-carboxamida (**94**)

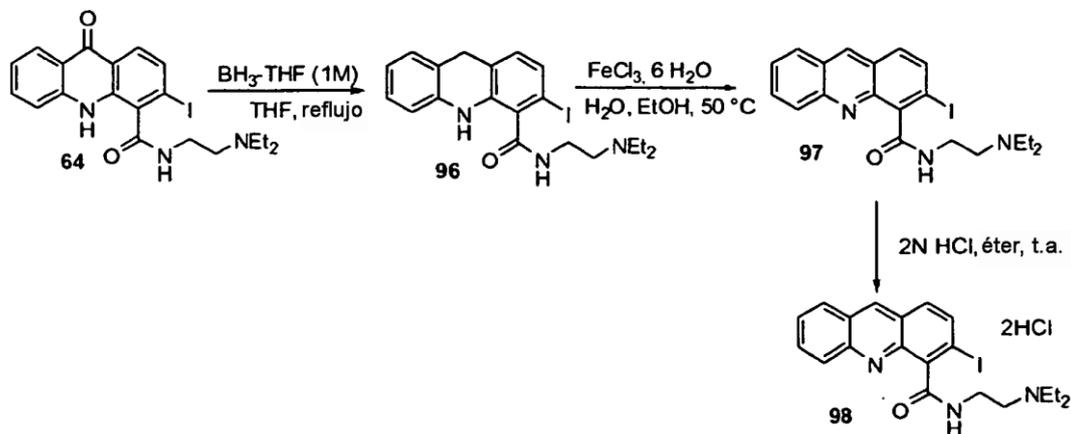
25 El compuesto **94** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 2-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**93**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 4 horas. Rendimiento: 80%; Rf: 0,41 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 108-110°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,19 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 2,85 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), -3,88 (m, 2H), 7,61 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7,87 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,29 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,51 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 11,88 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 11,2 (2C), 37,7, 47,2 (2C), 51,7, 91,0, 126,2, 127,1, 128,2, 128,4, 129,4, 129,6, 131,8, 136,3, 140,7, 143,4, 145,0, 147,9, 164,8; IR(KBr) ν cm^{-1} : 1516, 1637, 2965, 3182; MS (m/z , %) 447(M^+ , 1), 177 (8), 86 (100), 58 (13).

30

Etapa D: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-4-carboxamida (**95**)

35 El compuesto **95** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-4-carboxamida (**94**) como material de partida. Rendimiento: 76%; punto de fusión: 215-217°C; RMN ^1H (200 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,26 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 3,24 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 8,01 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 8,23 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,52 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,79 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,49 (m, 1H), 11,33 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,5 (2C), 34,5, 46,9 (2C), 49,6, 91,2, 125,8, 127,4, 128,0, 128,6, 128,7, 129,1, 132,4, 138,0, 141,0, 142,0, 143,5, 146,9, 164,5; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1572, 1625, 1649, 2651, 2975, 3200-3500. Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 43,90; H, 4,97; N, 7,68. Encontrado: C, 43,77; H, 4,77; N, 7,54.

35

Ejemplo 22Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoacridin-4-carboxamida (**98**)Etapa A: *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoacridano-4-carboxamida (**96**)

- 5 El compuesto **96** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **88**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-3-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**64**) como material de partida. Rendimiento: 60%; producto inestable; punto de fusión: 106-108°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,99 (m, 6H), 3,91 (q, 2H, *J* = 6,5 Hz), 3,98 (s, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,71 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,79 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 6,89 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,26 (m, 2H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 8 8,5 (2C), 31,1, 35,1, 53,4 (2C), 57,0, 90,1, 114,6, 119,2, 121,3, 121,5, 124,5, 127,3, 128,3, 130,9, 131,3, 138,8, 139,6, 168,8; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1164, 1449; 1636, 2346, 3268; MS (m/z, %) 449 (M⁺, 1), 86 (100), 58 (10).

Etapa B: *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoacridin-4-carboxamida (**97**)

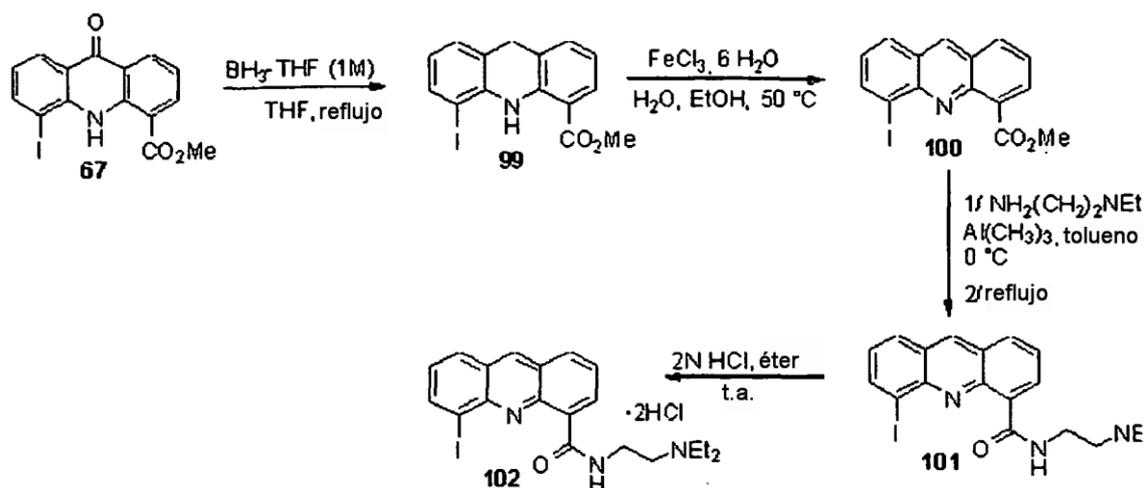
- 15 El compuesto **97** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **89**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoacridano-4-carboxamida (**96**) como material de partida. Rendimiento: 73%; Rf: 0,13 (Al₂O₃, acetato de etilo/pentano (1/1, v/v)); punto de fusión: 81-83°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,69 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 6,95 (bs, 1H), 7,54 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,65 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,76 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,94 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,17 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,68 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11,3 (2C), 37,2, 46,8 (2C), 51,6, 97,1, 125,3, 126,5, 126,6, 128,0, 129,5, 130,1, 130,7, 135,1, 136,0, 142,5, 146,2, 149,2, 169,2; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1458, 1654, 2925, 3200-3500; MS (m/z, %) 447 (M⁺, 1), 177 (11), 86 (100), 58 (12).

20 Etapa C: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoacridin-4-carboxamida (**98**)

- 25 El compuesto **98** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoacridin-4-carboxamida (**97**) como material de partida. Rendimiento: 83%; punto de fusión: 134-136°C; RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ 1,47 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,49 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 3,62 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 3,97 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 7,79 (m, 1H), 8,06 (m, 3H), 8,35 (m, 2H), 9,40 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,8 (2C), 34,1, 46,9 (2C), 49,4, 97,9, 124,9, 126,2, 126,6, 128,7, 128,9, 130,0, 131,6, 135,0, 137,0, 142,3, 145,6, 148,3 169,0; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1458, 1560, 1636, 1654, 2924, 3200-3500. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂IN₃O, 2HCl, H₂O: C, 44,63; H, 4,87; N, 7,81. Encontrado: C, 44,58; H, 4,92; N, 7,42.

Ejemplo 23

- 30 Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoacridin-4-carboxamida (**102**) y de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-(tributylestannil)acridin-4-carboxamida (**103**)



Etapa A: 5-yodoacridano-4-carboxilato de metilo (**99**)

El compuesto **99** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **88**, usando 9,10-dihidro-5-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**67**) como material de partida. Rendimiento: 98%; Rf: 0,94 (SiO₂ diclorometano); punto de fusión: 105-107°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,97 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,61 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,83 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8 Hz), 10,16 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 32,2, 52,2, 84,3, 111,3, 119,6, 121,1, 121,7, 122,7, 128,3, 129,5, 133,3, 137,3, 140,1, 143,0, 168,5; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1259, 1443, 1491, 1689, 2924, 3260; MS (m/z, %) 365 (M⁺, 100), 332 (56), 206 (53), 177 (81), 151 (63), 103 (36), 89 (37), 75 (46).

10 Etapa B: 5-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**100**)

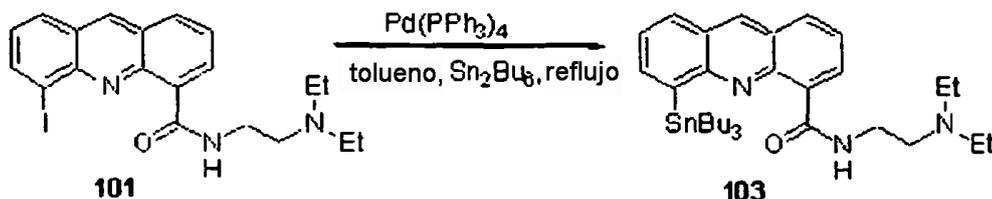
El compuesto **100** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **89**, usando 5-yodoacridano-4-carboxilato de metilo (**99**) como material de partida. Rendimiento: 97%; producto muy inestable; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (s, 3H), 7,17 (dd, 1H, J = 8,5, 7 MHz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,5, 7 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,60 (s, 1H).

15 Etapa C: N-(2-dietilaminoetil)-5-yodoacridin-4-carboxamida (**101**)

El compuesto **101** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 5-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**100**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a refluxo durante 3 horas en tolueno anhidro. Rendimiento: 73%; Rf: 0,17 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 64-66°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (t, 6H, J = 7 Hz), 2,69 (q, 4H, J = 7 Hz), 2,92 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, J = 8,5, 7 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 8,5, 7 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,60 (s, 1H), 8,88 (d, 1H, J = 7 Hz), 11,76 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11,8 (2C), 38,4, 47,5 (2C), 52,4, 102,6, 125,8, 126,1, 127,0, 127,1, 128,2, 129,5, 132,9, 136,0, 138,6, 141,6, 145,8, 146,3, 165,4; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1648, 1654, 2925, 3200, 3300-3500; MS (m/z, %) 447 (M⁺, 1), 177 (9), 86 (100), 58 (12).

Etapa D: dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-5-yodoacridin-4-carboxamida (**102**)

25 El compuesto **102** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando N-(2-dietilaminoetil)-5-yodoacridin-4-carboxamida (**101**) como material de partida. Rendimiento: 69%; punto de fusión: 144-146°C; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1,27 (t, 6H, J = 7 Hz), 3,26 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,48 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,83 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,46 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,84 (d, 1H, J = 7 Hz), 9,36 (s, 1H), 10,72 (bs, 1H), 12,27 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, d₆-DMSO) δ 8,4 (2C), 34,8, 46,4 (2C), 49,9, 104,0, 125,9, 126,0, 126,9, 127,0, 127,8, 129,3, 133,2, 135,7, 140,1, 141,8, 145,6, 145,8, 165,2; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1546, 1578, 1654, 2660, 2928, 3300-3500. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂IN₃·O·2HCl·H₂O: C, 44,63; H, 4,87; N, 7,81. Encontrado: C, 44,80; H, 4,73; N, 7,63.



Etapa E: N-(2-dietilaminoetil)-5-(tributylestannil)acridin-4-carboxamida (**103**)

El compuesto **103** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **32**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoacridin-4-carboxamida (**101**) como material de partida, y calentando a reflujo durante 32 horas. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de alúmina eluida con una mezcla de acetato de etilo y pentano (1/1, v/v), dando como resultado, en orden de elución:

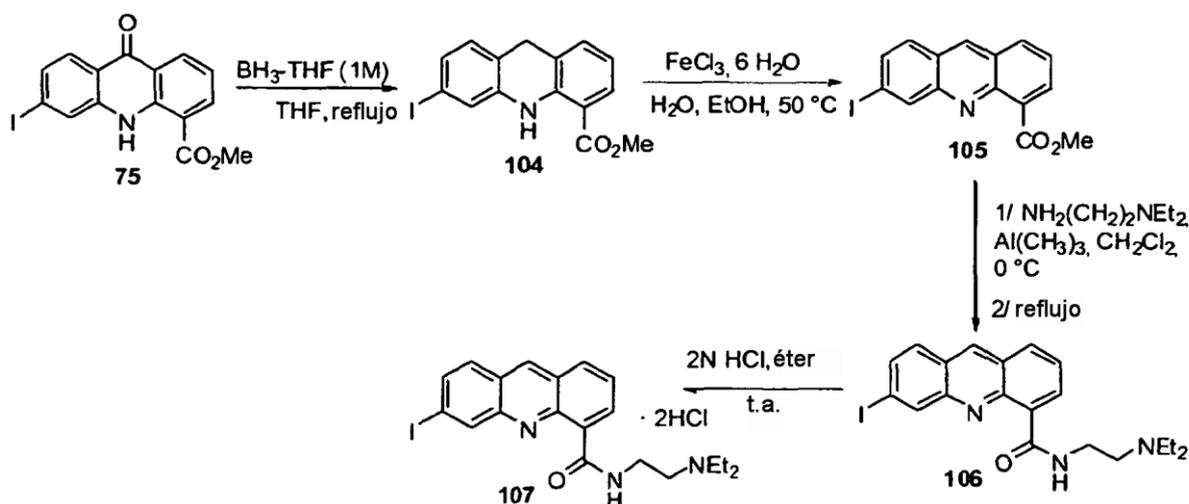
5 *N*-(2-dietilaminoetil)-5-(tributylestannil)acridin-4-carboxamida (**103**)

Rendimiento: 25%; Rf: 0,79 (Al₂O₃, acetato de etilo/pentano (1/1, v/v)); líquido viscoso; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 0,7 (t, 9H, *J* = 7 Hz), 1,3 (m, 18H), 1,45 (m, 6H), 2,76 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,64 (dd, 1H, *J* = 7,5, 8,5 Hz), 8,00 (m, 2H), 8,15 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,88 (s, 1H), 8,93 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 10,59 (bs, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 10,1 (3C, ¹J_{Sn-C} = 343 Hz), 12,2 (2C), 13,7 (3C), 27,4 (3C, ³J_{Sn-C} = 60 Hz), 29,3 (3C, ²J_{Sn-C} = 20 Hz), 39,1, 47,8 (2C), 52,1, 125,1, 126,0, 126,5, 127,0, 128,8, 129,3, 132,7, 135,3, 139,3, 141,0, 145,0, 146,4, 153,0, 166,7; IR (CCl₄) ν cm⁻¹: 1286, 1662, 2927, 2959; ESI-MS *m/z* 612,3 [M+H]⁺.

N-(2-dietilaminoetil)acridin-4-carboxamida (Atwell, G. J.; Rewcastle, G. W., Baguley, B. C. y Denny, W. A., J. Med. Chem., 1987, 30, 664-669). Rendimiento 29%; Rf: 0,33 (Al₂O₃, acetato de etilo/pentano (1/1, v/v)); punto de fusión 148-150°C.

15 **Ejemplo 24**

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoacridin-4-carboxamida (**107**)



Etapa A: 6-yodoacridano-4-carboxilato de metilo (**104**)

20 El compuesto **104** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **88**, usando 9,10-dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**75**) como material de partida. Rendimiento: 76%; producto inestable; punto de fusión: 108-110°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,94 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,22 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,79 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 9,82 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 31,2, 52,0, 91,6, 110,8, 119,2, 119,5, 121,3, 123,3, 129,4, 129,9, 130,2, 133,6, 140,5, 143,0, 168,8; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1266, 1429, 1464, 1507, 1594, 1684,2942,3342.

25 Etapa B: 6-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**105**)

El compuesto **105** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **89**, usando 6-yodoacridano-4-carboxilato de metilo (**104**) como material de partida. Rendimiento: 88%; producto muy inestable; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4,12 (s, 3H), 7,54 (dd, 1H, *J* = 8,5, 7 Hz), 7,67 (m, 2H), 8,06 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,12 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

30 Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoacridin-4-carboxamida (**106**)

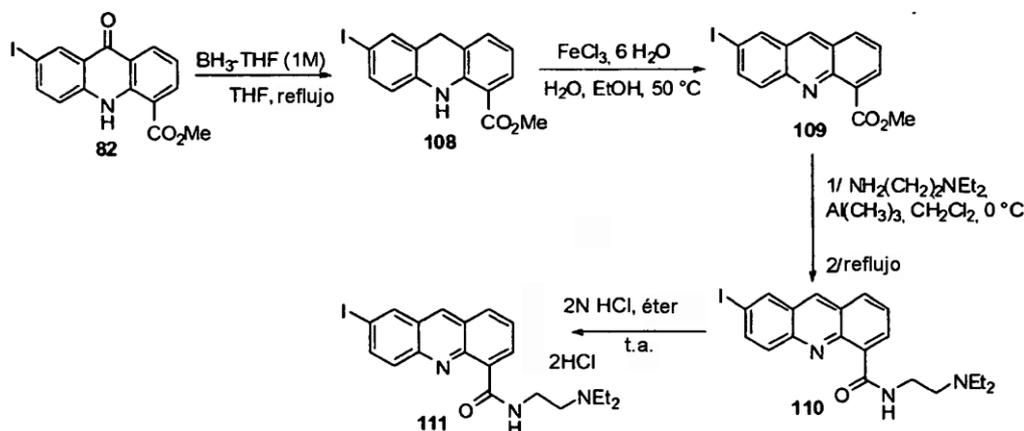
35 El compuesto **106** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 6-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**105**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 4 horas. Rendimiento: 52%; Rf: 0,37 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 80-82°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,16 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,79 (m, 6H), 3,77 (q, 2H, *J* = 6 Hz), 7,65 (dd, 1H, *J* = 8,5, 7 Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,78 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,06 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,78 (s, 1H), 8,8(s, 1H), 8,97 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 11,90 (bs, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 12,0 (2C), 38,0, 47,0 (2C), 51,9, 98,1, 124,6, 126,0, 127,0, 128,9, 129,0, 132,1, 134,8, 135,8, 137,6, 138,4, 146,6, 147,7, 165,5; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1458, 1559, 1654, 2924, 3300-3500; MS (*m/z*, %) 447 (M⁺, 3), 177 (9), 86 (100), 58 (15).

Etapa D: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoacridin-4-carboxamida (**107**)

El compuesto **107** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoacridin-4-carboxamida (**106**) como material de partida. Rendimiento: 72%; punto de fusión: 201-203°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,27 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,24 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,97 (q, 2H, *J* = 6 Hz), 7,79 (dd, 1H, *J* = 8,5 y 7 Hz), 7,95 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,02 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,40 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,77 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 9,11 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,47 (bs, 1H), 11,33 (t, 1H, *J* = 6 Hz); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,5 (2C), 34,4, 46,9 (2C), 49,8, 100,5, 124,5, 125,6, 126,5, 127,7, 129,8, 133,4, 134,9, 135,5, 137,2, 139,5, 145,3, 147,2, 165,6; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1609, 1637, 2970, 3300-3500. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂IN₃O·2HCl·0,5H₂O: C, 45,39; H, 4,76; N, 7,94. Encontrado: C, 45,23; H, 4,70; N, 7,72.

10 Ejemplo 25

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodoacridin-4-carboxamida (**111**) y de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-(tributylestannil)acridin-4-carboxamida (**152**).

Etapa A: 7-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**108**)

15 El compuesto **108** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **88**, usando 9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**82**) como material de partida. Rendimiento: 95%; Rf: 0,90 (SiO₂, diclorometano); punto de fusión: 122-124°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,91 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,54 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 6,79 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,22 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7,37 (m, 2H), 7,77 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 9,83 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 30,4, 52,0, 82,9, 110,7, 116,7, 119,1, 121,1, 122,4, 129,4, 133,7, 136,0, 136,8, 138,8, 143,1, 168,9; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1194, 1269, 1430, 1466, 1502, 1594, 1682, 2948, 3320; MS (*m/z*, %) 365 (M⁺, 100), 333 (50), 206 (40), 177 (65), 151 (44), 127 (30), 103 (29), 89 (33), 75 (42).

Etapa B: 7-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**109**)

25 El compuesto **109** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **89**, usando 7-yodoacridano-4-carboxilato de metilo (**108**) como material de partida. Rendimiento: 95%; producto muy inestable; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4,13 (s, 3H), 7,48 (dd, 1H, *J* = 8,5 y 7 Hz), 7,98 (m, 3H), 8,09 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).

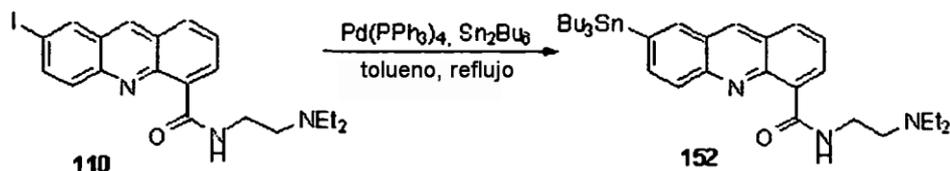
Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodoacridin-4-carboxamida (**110**)

30 El compuesto **110** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 7-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**109**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a refluxo durante 6 horas. Rendimiento: 53%; Rf: 0,33 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 176-178°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,98 (m, 6H), 3,98 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H, *J* = 8,5 y 7 Hz), 8,06 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,16 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,98 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 12,0,1 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 10,8 (2C), 37,2, 47,2 (2C), 51,6, 92,2, 126,1, 127,0, 127,5, 128,3, 130,9, 132,6, 135,8, 136,4, 136,8, 139,8, 146,3, 146,5, 166,1; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1457, 1515, 1562, 2965, 1665, 3300-3500; MS (*m/z*, %) 447 (M⁺, 2), 332 (10), 305 (12), 177 (8), 86 (100), 58 (8).

Etapa D: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodoacridin-4-carboxamida (**111**)

40 El compuesto **111** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodoacridin-4-carboxamida (**110**) como material de partida. Rendimiento: 67%; punto de fusión: 213-215°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,27 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,25 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 7,79 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 8,19 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,36 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,41 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,74 (m, 2H), 9,28 (s, 1H), 10,57 (bs, 1H), 11,32 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,5 (2C), 34,4, 46,9 (2C), 49,7, 93,3, 125,8, 126,5,

127,2, 128,0, 130,6, 133,3, 135,1, 136,7, 137,8, 139,8, 145,3, 145,7; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1403, 1585, 1628, 2665, 2953, 3222, 3200-3500. Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: C, 42,50; H, 5,17; N, 7,43. Encontrado: C, 42,78; H,4,96; N, 7,35.

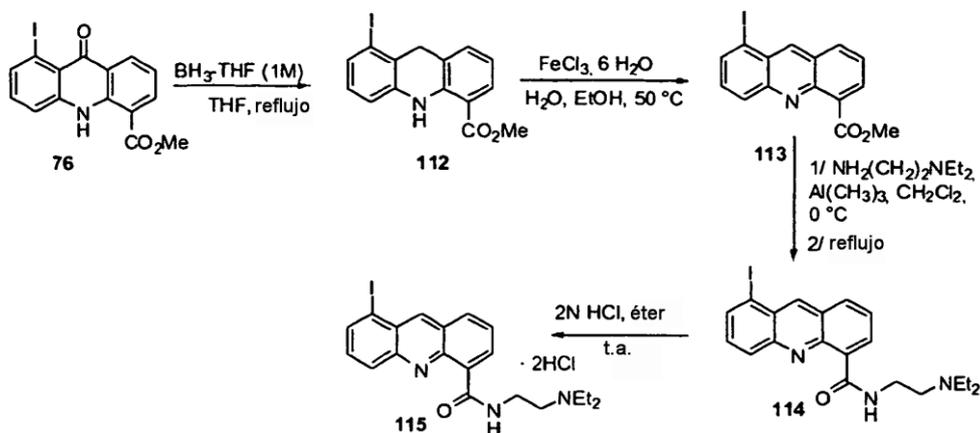


5 Etapa E: *N*-(2-dietilaminoetil)-7-(tributilestannil)acridin-4-carboxamida (**12**)

El compuesto **152** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **32**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodoacridin-4-carboxamida (**110**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 5 horas. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de alúmina eluida con una mezcla de acetato de etilo y pentano (7/3, v/v). Rendimiento: 40%; Rf: 0,29 (Al_2O_3 , acetato de etilo/pentano (7/3, v/v)); líquido viscoso; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, 9H, $J = 7$ Hz), 1,13 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 1,21 (m, 6H), 1,37 (st, 6H, $J = 7$ Hz), 1,60 (m, 6H), 2,74 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2,85 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,80 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 7,62 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,12 (m, 2H), 8,21 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,82 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 12,04 (bs, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 9,8 (3C, $^1J_{\text{Sn-C}} = 333$ Hz), 11,9 (2C), 13,7 (3C), 27,4 (3C, $^3J_{\text{Sn-C}} = 55$ Hz), 29,1 (3C, $^2J_{\text{Sn-C}} = 20$ Hz), 38,1, 47,1 (2C), 52,0, 125,2, 126,0, 126,9, 127,7, 128,6, 132,4, 135,0, 136,7, 136,9, 138,0, 141,4, 146,3, 147,7, 166,0; IR (CCl_4) ν cm^{-1} : 1464, 1514, 1559, 1657, 2854, 2873, 2928, 2961, 3150-3250; ESI-MS m/z 612,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dioctilaminocetil)-8-yodoacridin-4-carboxamida (**115**)



Etapa A: 8-yodoacridano-4-carboxilato de metilo (**112**)

20 El compuesto **112** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **88**, usando 9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxilato de metilo (**76**) como material de partida. Rendimiento: 92%; Rf: 0,97 (SiO_2 , diclorometano); punto de fusión: 108-110°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,90 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,69 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,77 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 9,77 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 37,5, 51,9, 101,2, 110,3, 114,8, 115,7, 119,0, 122,5, 128,9, 129,4, 131,4, 133,9, 139,5, 142,8, 168,9; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1262, 1442, 1501, 1603, 1685, 2960, 3319; MS (m/z , %) 365 (M^+ , 100), 333 (53), 332 (55), 206 (81), 178 (90), 177 (95), 151 (71), 127 (42), 103 (42), 89 (32), 75 (66), 63 (42).

Etapa B: 8-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**113**)

30 El compuesto **113** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **89**, usando 8-yodoacridano-4-carboxilato de metilo (**112**) como material de partida. Rendimiento: 90%; producto muy inestable; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 4,11 (s, 3H), 7,51 (dd, 1H, $J = 8,5$ y 7 Hz), 7,62 (dd, 1H, $J = 8,5$ y 7 Hz), 8,22 (m, 3H), 8,32 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 9,02 (s, 1H).

Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-8-yodoacridin-4-carboxamida (**114**)

35 El compuesto **114** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 8-yodoacridin-4-carboxilato de metilo (**113**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 16 horas en diclorometano anhidro. Rendimiento: 55%; Rf: 0,35 (Al_2O_3 , diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 78-80°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,16 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 2,80 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2,91 (m, 2H),

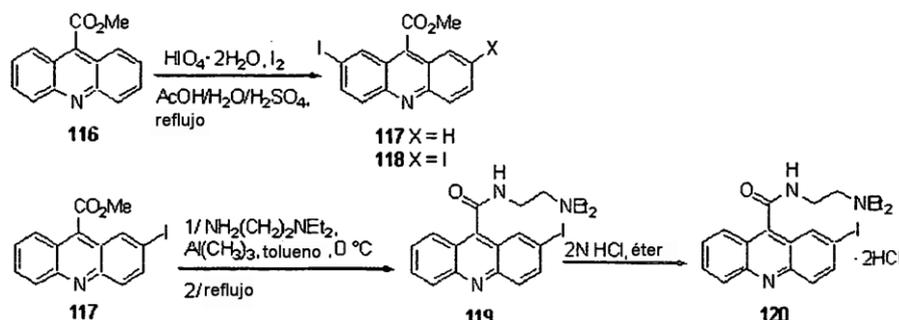
3,85 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,69 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,16 (m, 2H), 8,27 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,96 (s, 1H), 8,98 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 11,76 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 11,4 (2C), 37,7,47,1 (2C), 51,8, 98,4, 126,1, 127,5, 127,7, 128,2, 130,2, 131,6, 132,4, 135,9, 137,4, 142,4, 146,7, 147,4, 165,6; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1508, 1546, 1654, 2925, 3200; MS (m/z , %) 447 (M^+ , 1), 177 (11), 86 (100), 58 (11).

5 Etapa D: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-8-yodoacridin-4-carboxamida (**115**)

El compuesto **115** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-8-yodoacridin-4-carboxamida (**114**) como material de partida. Rendimiento: 72%; punto de fusión: 128-130°C; RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,28 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 3,25 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 7,71 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,82 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 8,33 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 8,60 (m, 2H), 8,76 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 9,25 (s, 1H), 10,73 (m, 1H), 11,26 (bs, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,5 (2C), 34,4, 46,9 (2C), 49,7, 99,2, 125,9, 127,1, 127,3, 127,6, 130,0, 132,6, 133,4, 135,3, 137,8, 142,7, 145,6, 147,1, 165,5; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1507, 1559, 1653, 3300-3500. Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 43,90; H, 4,97; N, 7,68. Encontrado: C, 43,87; H, 4,77; N, 7,38.

Ejemplo 27

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-9-carboxamida (**120**)



15

Etapa A: 2-yodoacridin-9-carboxilato de metilo (**117**) y 2,7-diyodoacridin-9-carboxilato de metilo (**118**)

Se añadieron ácido peryódico dihidratado (76 mg, 0,33 mmoles) y diyodo (216 mg, 0,85 mmoles) a una disolución de acridin-9-carboxilato de metilo (**116**) (Renotte, R., Sarlet, G., Thunus, L. y Lejeune, R., Luminescence, 2000, 15, 311-320) (0,40 g, 1,69 mmoles) en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (80 μl), agua (320 μl) y ácido acético (1 ml). La disolución se agitó a reflujo durante 8 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, se añadieron agua (2 ml) y después una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml). El medio se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de sílice eluida con diclorometano, para dar como resultado, en orden de elución, los siguientes productos:

20

25 2,7-Diyodoacridin-9-carboxilato de metilo (**118**)

(50 mg, 0,10 mmoles); rendimiento: 6%; Rf: 0,50 (SiO_2 , diclorometano); punto de fusión: 201-203°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,24 (s, 3H), 8,04 (m, 4H), 8,42 (d, 2H, $J = 2$ Hz); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 53,5, 94,7 (2C), 123,9 (2C), 130,8 (2C), 134,1 (2C), 139,8, 146,8 (2C), 166,7; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1220, 1720; MS (m/z , %) 489 (M^+ , 100), 458 (29), 430 (18), 347 (10), 303 (17), 164 (14).

30 2-Yodoacridin-9-carboxilato de metilo (**117**)

(98 mg, 0,27 mmoles); rendimiento: 16%; Rf: 0,30 (SiO_2 , diclorometano); punto de fusión: 106-108°C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,20 (s, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,39 (s, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 53,2, 93,6, 122,5, 123,7, 125,3, 127,8, 130,0, 130,7, 131,3, 134,0, 135,4, 138,9, 147,1, 148,8, 167,4; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1218, 1728; MS (m/z , %) 363 (M^+ , 100), 332 (33), 304 (28), 177 (33).

35 Etapa B: *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-9-carboxamida (**119**)

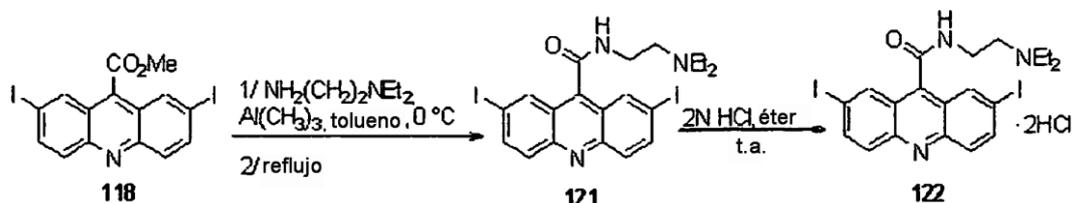
El compuesto **119** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 2-yodoacridin-9-carboxilato de metilo (**117**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 24 horas en tolueno anhidro. Rendimiento: 58%; Rf: 0,61 (Al_2O_3 , diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 83-85°C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 2,58 (q, 4H, $J = 7$ Hz), 2,78 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,79 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 6,85 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,91 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,17 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,48 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 11,6 (2C), 37,6, 46,8 (2C), 51,8, 93,1, 122,3, 123,6, 125,6, 127,3, 129,7, 130,7, 131,1, 134,2, 138,9, 140,1, 147,2, 148,7, 166,5; IR (KBr) ν cm^{-1} : 1636, 2956, 3200-3400; MS (m/z , %) 447 (M^+ , 1), 177 (3), 86 (100), 58 (9).

40

Etapa C: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-9-carboxamida (**120**)

El compuesto **120** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-9-carboxamida (**119**) como material de partida. Rendimiento: 78%; punto de fusión: 121-123°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,29 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,22 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,06 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 8,13 (m, 2H), 8,24 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,33 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,45 (s, 1H), 9,55 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 10,79 (m, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,5 (2C), 34,3, 46,6 (2C), 49,3, 94,6, 122,0, 123,2, 126,2, 126,7, 128,8, 128,5, 133,0, 133,9, 140,6, 142,9, 144,4, 146,0, 165,3; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1420, 1464, 1654, 2400-2600, 2976, 3200-3500. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂IN₃O₂HCl·1,5H₂O: C, 43,90; H, 4,97; N, 7,68. Encontrado: C, 43,73; H, 4,72; N, 7,58.

10 Ejemplo 28

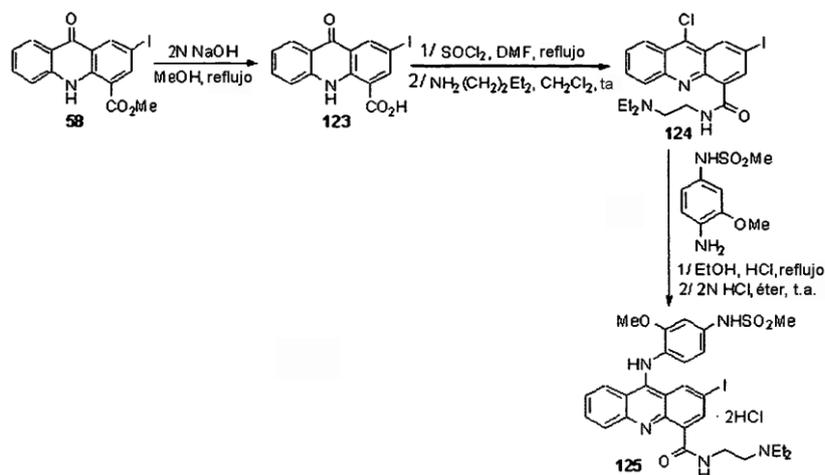
Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2,7-diyodoacridin-9-carboxamida (**122**)Etapa A: *N*-(2-dietilaminoetil)-2,7-diyodoacridin-9-carboxamida (**121**)

El compuesto **121** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 2,7-diyodoacridin-9-carboxilato de metilo (**118**) como compuesto de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 20 horas en tolueno anhidro. Rendimiento: 57%; Rf: 0,72 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (99/1, v/v)); punto de fusión: 209-211°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,63 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 2,80 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 3,81 (q, 2H, *J* = 6 Hz), 6,90 (m, 1H), 7,88 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,98 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 8,46 (s, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11,7 (2C), 37,8, 46,7 (2C), 51,7, 94,1 (2C), 123,6 (2C), 130,9 (2C), 134,4 (2C), 138,9, 139,3 (2C), 147,1 (2C), 165,9; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1637, 2924, 3300-3500; MS (*m/z*, %) 573 (M⁺, 1), 458 (2), 430 (3), 303 (7), 86 (100), 58 (12).

Etapa B: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2,7-diyodoacridin-9-carboxamida (**122**)

El compuesto **122** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-2,7-diyodoacridin-9-carboxamida (**121**) como material de partida. Rendimiento: 92%; punto de fusión: 224-226°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,31 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,24 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 8,03 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 8,21 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 8,42 (s, 2H), 9,56 (m, 1H), 10,74 (bs, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,6 (2C), 34,4, 46,6 (2C), 49,3, 95,3 (2C), 123,4 (2C), 129,6 (2C), 133,9 (3C), 140,3 (2C), 145,5 (2C), 165,0; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1420, 1663, 2575, 3200-3500. Anal. Calculado para C₂₀H₂₂IN₃O·2HCl: C, 37,18; H, 3,59; N, 6,50. Encontrado: C, 37,57; H, 3,76; N, 6,18.

30 Ejemplo 29

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (**125**)

Etapa A: ácido 9,10-dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxílico (**123**)

Una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (30 ml) se añadió a una disolución del éster **58** (0,30 g, 0,79 mmoles) en etanol (30 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 10 minutos y después se filtró mientras estaba caliente. Después de volver a la temperatura ambiente, el filtrado se acidificó con ácido acético glacial (pH = 5), se concentró hasta 2/3 y se enfrió en un baño de hielo hasta que se produjo precipitación. El precipitado formado se separó por filtración y se lavó con agua, después se recogió en etanol anhidro (30 ml) y, finalmente, se secó a vacío, para dar como resultado el ácido **123** (0,26 g, 0,71 mmoles); rendimiento: 90%; punto de fusión: > 400°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 7,31 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,77 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 8,25 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 8,59 (m, 2H), 14,45 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 83,3, 118,4, 120,4, 121,5, 123,1, 124,8, 126,0, 133,9, 136,5, 139,9, 140,7, 143,2, 167,8, 175,5; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1165, 1514, 1615, 3000-3400; MS (m/z, %) 365 (M⁺, 5), 164 (10), 84 (27), 69 (64), 55 (100).

Etapa B: 9-cloro-*N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-4-carboxamida (**124**)

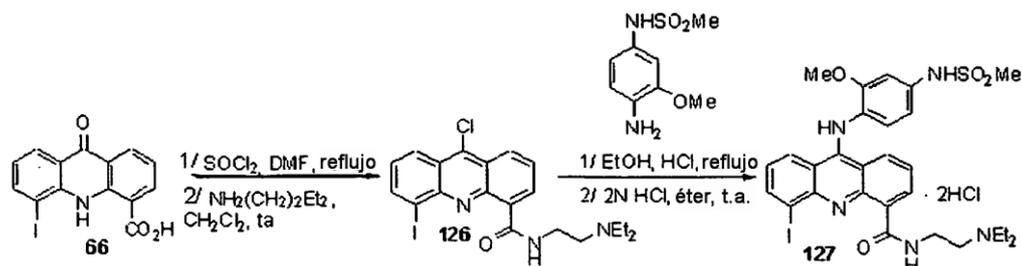
Una suspensión que comprende ácido 9,10-dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxílico (**123**) (0,88g, 2,41 mmoles), cloruro de tionilo (5 ml) y dimetilformamida (1 gota) se llevó a reflujo durante 45 minutos. El cloruro de tionilo se eliminó mediante evaporación a vacío (temperatura del baño del evaporador < 40°C). El cloruro de ácido así formado se recogió en tolueno anhidro (10 ml) a fin de evaporarlo nuevamente hasta sequedad. Éste se enfrió subsiguientemente hasta -5°C, y después se añadió una disolución de *N,N*-dietiletilendiamina (1,32 ml, 9,24 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml), en argón, a -5°C. El medio de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa al 10% de carbonato de sodio (2 x 20 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El derivado clorado **124** obtenido es muy inestable y se usó sin purificación adicional (0,93 g, 1,93 mmoles); rendimiento: 80%; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,95 (m, 6H), 3,93 (m, 2H), 7,70 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,91 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 8,38 (m, 2H), 8,98 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 9,12 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 11,77 (bs, 1H).

Etapa C: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (**125**)

Se añadieron 4-metanosulfonamido-2-metoxianilina (Ferlin, M. G., Marzano, C., Chiarelto, G., Baccichetti, F. y Bordin, F., Eur. J. Med. Chem., 2000, 35, 827-837) (97 mg, 0,45 mmoles) y ácido clorhídrico concentrado (40 µl) al compuesto 9-cloro-*N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-4-carboxamida (**124**) (0,22 g, 0,46 mmoles) en disolución en etanol anhidro (10 ml). El medio de la reacción se agitó a reflujo durante 17 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, se añadió carbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La fase acuosa se extrajo subsiguientemente con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se evaporaron hasta sequedad. El precipitado obtenido se purificó en una columna de alúmina eluida con una mezcla de diclorometano/etanol 99/1 (v/v). El sólido rojo obtenido se recogió en diclorometano (5 ml) y después una disolución de ácido clorhídrico (2N) en éter anhidro (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y después los disolventes se eliminaron mediante evaporación a vacío. El residuo se recogió en éter anhidro y se agitó a temperatura ambiente en argón toda la noche. El dihidrocloruro obtenido se separó por filtración y después se lavó con éter anhidro, para dar como resultado el compuesto **125** (96 mg, 0,13 mmoles). Rendimiento: 28%; punto de fusión: 235-237°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,29 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,14 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,09 (s, 1H), 7,46 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,52 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,00 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 8,16 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,20 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,89 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 10,20 (s, 1H), 10,75 (bs, 1H), 11,75 (m, 1H), 13,83 (bs, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,5 (2C), 34,7, 39,5, 46,6 (2C), 49,8, 56,0, 87,0, 104,1, 112,0, 113,7, 116,0, 120,4, 121,8, 123,8, 124,8, 125,2, 127,7, 136,2, 137,3, 137,6, 139,1, 140,4, 142,7, 153,6, 155,3, 166,3; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1150, 1323, 1510, 1618, 2933, 3200-3500; MS (de la forma básica) (m/z, %) 661 (M⁺, 1), 582 (11), 509 (11), 86 (100), 58 (21). Anal. Calculado para C₂₈H₃₂N₅O₄S·2HCl·2,5H₂O: C, 43,14; H, 5,04; N, 8,98. Encontrado: C, 43,06; H, 4,74; N, 8,90.

Ejemplo 30

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (**127**)



50

Etapa A: 9-cloro-*N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoacridin-4-carboxamida (**126**)

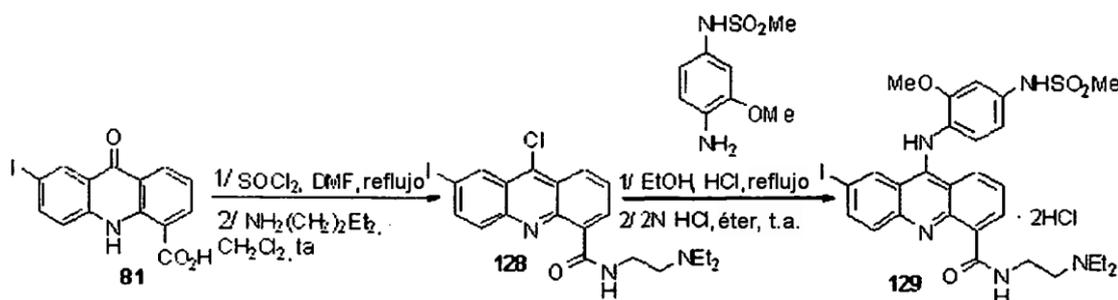
El compuesto **126** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **124**, usando ácido 9,10-dihidro-5-yodo-9-oxoacridin-4-carboxílico (**66**) como material de partida. Rendimiento: 93%; compuesto muy inestable; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,17 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 3,37 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, *J* = 9 y 7 Hz), 7,78 (dd, 1H, *J* = 8,5 y 7 Hz), 8,44 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,51 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 8,60 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,99 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 12,40 (m, 1H).

Etapa B: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (**127**)

El compuesto **127** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **125**, usando 9-cloro-*N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoacridin-4-carboxamida (**126**) como material de partida. Rendimiento: 38%; punto de fusión: 212-214°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,28 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,13 (s, 3H), 3,25 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 3,40 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,21 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,55 (m, 2H), 8,39 (m, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,89 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 10,06 (s, 1H), 10,25 (bs, 1H), 10,81 (m, 1H), 12,00 (bs, 1H), 14,70 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,3 (2C), 34,4, 39,5, 46,4 (2C), 49,5, 55,7, 89,5, 103,7, 111,6, 113,8, 114,2, 117,8, 122,7, 123,5, 125,2, 125,4, 127,5, 129,6, 135,9, 138,9, 139,3, 140,0, 146,0, 153,2, 156,9, 167,6; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1151, 1325, 1513, 1585, 1613, 2900-3100, 3200-3500; MS (de la forma básica) (*m/z*, %) 661 (M⁺, 1), 582 (9), 509 (15), 446 (13), 383 (12), 86 (100). Anal. Calculado para C₂₈H₃₂IN₅O₄S·2HCl·3H₂O: C, 42,65; H, 5,11; N, 8,88. Encontrado: C, 42,72; H, 4,81; N, 8,68.

Ejemplo 31

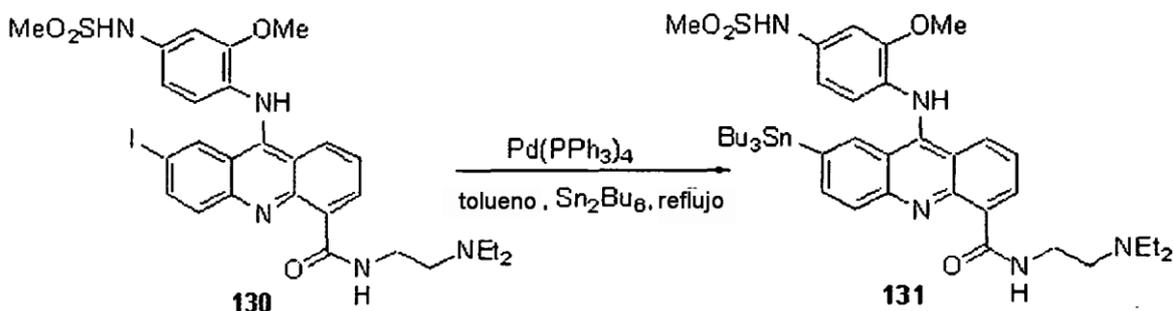
Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (**129**) y de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-(tributylestannil)-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (**131**)

Etapa A: 9-cloro-*N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodoacridin-4-carboxamida (**128**)

El compuesto **128** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **124**, usando ácido 9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxílico (**81**) como material de partida. Rendimiento: 96%; compuesto muy inestable; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,75 (m, 6H), 3,77 (q, 2H, *J* = 6 Hz), 7,72 (dd, 1H, *J* = 8,5 y 7 Hz), 8,00 (m, 2H), 8,49 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,74 (s, 1H), 8,98 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 11,60 (m, 1H).

Etapa B: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (**129**)

El compuesto **129** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **125**, usando 9-cloro-*N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodoacridin-4-carboxamida (**128**) como material de partida. Rendimiento: 33%; punto de fusión: 208-210°C; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,28 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,13 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,09 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,19 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,58 (m, 2H), 8,70 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 9,95 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 10,26 (s, 1H), 10,85 (m, 1H), 11,80 (m, 1H), 14,04 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,3 (2C), 34,3, 39,5, 46,4 (2C), 49,5, 55,7, 89,2, 103,7, 111,7, 114,2, 114,8, 119,9, 121,9, 122,7, 123,4, 127,5, 129,1, 133,3, 135,7, 137,9, 138,2, 140,2, 143,2, 153,3, 155,0, 167,2; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1150, 1324, 1511, 1586, 1618, 2926, 3300-3500; MS (de la forma básica) (*m/z*, %) 661 (M⁺, 7), 582 (47), 509 (62), 466 (29), 439 (21), 383 (17), 86 (100), 58 (13). Anal. Calculado para C₂₉H₃₂IN₅O₄S·2HCl·2H₂O: C, 43,65; H, 4,97; N, 9,09. Encontrado: C, 43,37; H, 4,64; N, 8,93.

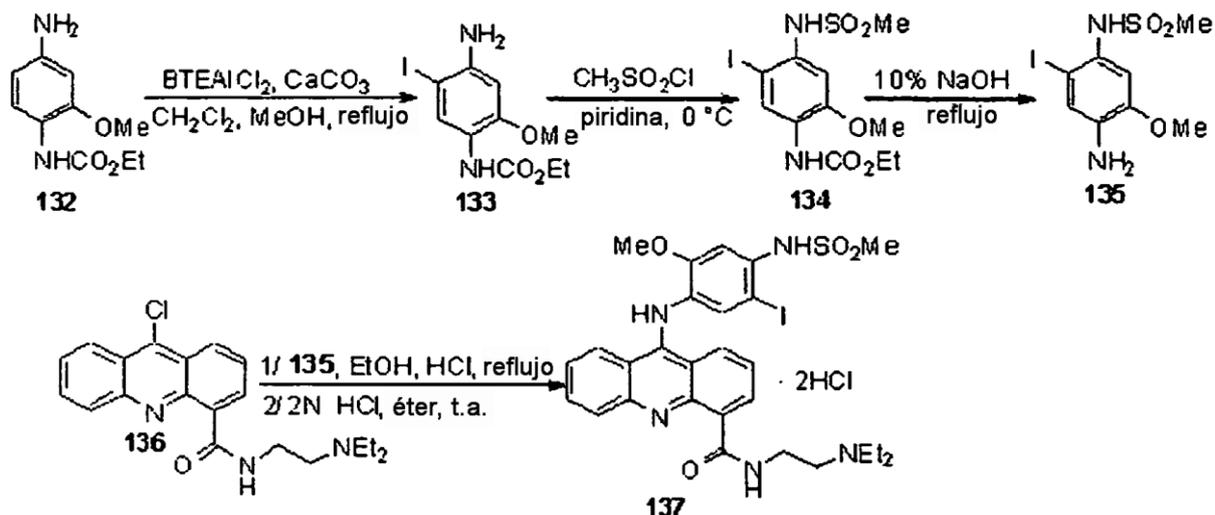


Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-7-(tributilestannil)-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (**131**)

El compuesto **131** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **32**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (**130**) (recientemente preparada a partir del dihidrocloruro **129** tratado con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio y después extraído con diclorometano) como material de partida, y calentando a reflujo durante 4,5 horas. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de alúmina eluida con una mezcla de acetato de etilo y metanol (96/4, v/v). Rendimiento: 34%; Rf: 0,48 (Al₂O₃, acetato de etilo/etanol (96/4, v/v)); punto de fusión: 139-141°C; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1152, 1457, 1507, 1592, 2924; ESI-MS m/z 826,5 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 32

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-9-(5-yodo-4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (**137**)



Etapa A: *N*-(4-amino-5-yodo-2-metoxifenil)carbamato de etilo (**133**)

Se añadieron BTEAlCl₂ (Kajigaeshi, S., Kakinami, T., Yamasaki, H., Fujisaki, S. y Okamoto, T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1988, 61, 600-602) (0,81 g, 2,09 mmoles) y carbonato de calcio (0,32 mg, 3,08 mmoles) al derivado de anilina **132** (Ferlin, M. G., Marzano, C., Chiarelto, G., Baccichetti, F. y Bordin, F., Eur. J. Med. Chem., 2000, 35, 827-837) (0,40 g, 1,90 mmoles) en disolución en una mezcla de metanol (15 ml) y diclorometano (40 ml). El medio de la reacción se agitó a reflujo durante 45 minutos. Después de volver a la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite® 521. El filtrado se concentró subsiguientemente hasta 1/3 a vacío, y después la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa al 5% de bisulfito de sodio (10 ml), una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), agua (10 ml) y finalmente una disolución acuosa saturada NaCl (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de alúmina eluida con una mezcla de acetato/pentano (7/3, v/v), para dar como resultado el compuesto yodado **133** (102 mg, 0,30 mmoles). Rendimiento: 16%; líquido viscoso; Rf: 0,79 (Al₂O₃, acetato/pentano (7/3, v/v)); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, 3H, *J* = 7 Hz), 3,78 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 4,19 (q, 2H, *J* = 7 Hz), 6,31 (s, 1H), 6,84 (bs, 1H), 8,25 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,7, 55,8, 61,2, 72,8, 97,8, 120,5, 128,4, 142,8, 149,8, 153,7; IR (CCl₄) ν cm⁻¹: 1221, 1529, 3200-3500; MS (m/z , %) 336 (M⁺, 100), 290 (16), 264 (18), 249 (18), 108 (32), 94 (20), 52 (20).

Etapa B: *N*-(5-yodo-4-metanosulfonamido-2-metoxifenil)carbamato de etilo (**134**)

Al derivado aminado **133** (0,64 g, 1,90 mmoles) en disolución en piridina anhidra (5 ml) se añadió gota a gota, a -15°C, en argón, cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml, 2,09 mmoles) (temperatura interna < -5°C). El medio de la reacción se almacenó toda la noche en un frigorífico y después se concentró hasta 2/3 a vacío. La mezcla se recogió subsiguientemente con agua, y después la piridina restante se neutralizó mediante adición de ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y después se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de alúmina eluida con diclorometano, para dar como resultado el compuesto **134** (0,43 g, 1,05 mmoles). Rendimiento: 55%; punto de fusión: 153-155°C; Rf: 0,08 (Al₂O₃, diclorometano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,21 (q, 2H, J = 7 Hz), 6,45 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 8,53 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,5, 39,8, 56,1, 61,6, 82,4, 106,8, 126,8, 127,4, 132,1, 148,6, 153,2; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1150, 1337, 1526, 1708, 3195, 3353; MS (m/z, %) 414 (M⁺, 40), 335 (100), 291 (13), 263 (40), 136 (12).

Etapa C: 5-yodo-4-metanosulfonamido-2-metoxianilina (**135**)

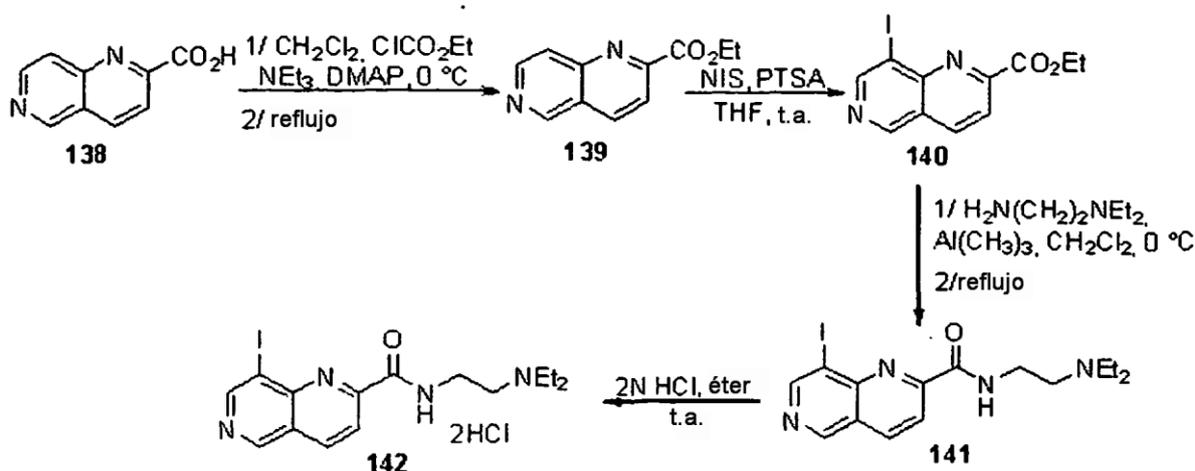
El carbamato de etilo **134** (0,60 g, 1,45 mmoles) se llevó a reflujo durante 1,5 horas en presencia de una disolución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (10 ml). Después de volver a la temperatura ambiente, el medio de la reacción se ajustó hasta pH = 8 mediante adición de ácido clorhídrico concentrado. Las fases acuosas se extrajeron con diclorometano (4 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y después se evaporaron hasta sequedad, para dar como resultado la amina **135** (0,44 g, 1,29 mmoles). Rendimiento: 89%; punto de fusión: 110-112°C; Rf: 0,08 (Al₂O₃, diclorometano); RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 2,96 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 8,94 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, d₆-DMSO) δ 40,9, 55,5, 89,7, 111,7, 121,7, 126,0, 138,8, 146,3; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1221, 1529, 1723, 3356, 3430; MS (m/z, %) 342 (M⁺, 19), 263 (100), 136 (18), 121 (12).

Etapa D: dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-9-(5-yodo-4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida (**137**)

El compuesto **137** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **125**, usando 9-cloro-N-(2-dietilaminoetil)acridin-4-carboxamida (**136**) (Atwell, G. J., Cain, B. F., Baguley, B. C., Finlay, G. J. y Denny, W. A., J. Med. Chem., 1984, 27, 1481-1485) y 5-yodo-4-metanosulfonamido-2-metoxi-anilina (**135**) como materiales de partida. Rendimiento: 33%; punto de fusión: 213-215°C; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1,28 (t, 6H, J = 7 Hz), 3,16 (s, 3H), 3,24 (q, 4H, J = 7 Hz), 3,38 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 8Hz), 8,74 (d, 1H, J = 7Hz), 9,50 (bs, 1H), 9,95 (bs, 1H), 10,85 (bs, 1H), 11,80 (bs, 1H), 14,20 (bs, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, d₆-DMSO) δ 8,3 (2C), 34,3, 41,4 (2C), 46,4, 49,5, 56,0, 86,4, 111,1, 113,6, 114,5, 119,7, 120,2, 122,6, 124,5, 124,9, 128,0, 129,1, 133,6, 135,9 (2C), 138,3, 138,8, 139,2, 153,0, 156,0, 167,3; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1151, 1320, 1522, 1572, 1623, 2927, 3300-3500; MS (de la forma básica) (m/z, %) 661 (M⁺, 2), 582 (24), 509 (25), 456 (74), 383 (73), 340 (40), 128 (27), 86 (100), 58 (19). Anal. Calculado para C₂₈H₃₂IN₅O₄S·2HCl·2H₂O: C, 43,65; H, 4,97; N, 9,09. Encontrado: C, 43,51; H, 4,76; N, 9,03.

Ejemplo 33

Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-dietilaminoetil)-8-yodo-1,6-naftiridin-2-carboxamida (**142**)



Etapa A: 1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (**139**)

Se añadieron trietilamina (3,03 ml, 21,8 mmoles), cloroformiato de etilo (3,73 ml, 39,0 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (2,40 g, 19,6 mmoles), a 0°C, a una disolución de ácido 1,6-naftiridin-2-carboxílico (**138**) (Chan, L., Jin, H., Stefanac, T., Lavalley, J.F., Falardeau, G., Wang, W., Bedard, J., May, S. y Yuen, L., J. Med. Chem., 1999, 42, 3023-3025) (1,00 g, 5,75 mmoles) en diclorometano anhidro (75 ml). Después de volver a la

temperatura ambiente, la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 5 horas, la disolución se evaporó hasta sequedad, y después el residuo se purificó en una columna de alúmina eluida con acetato de etilo para dar como resultado el éster **139** (517 mg, 2,56 mmoles). Rendimiento: 45%; Rf: 0,86 (Al₂O₃, acetato de etilo); punto de fusión: 106-108°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (t, 3H, J = 7 Hz), 4,49 (q, 2H, J = 7 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,75 (d, 1H, J = 6 Hz), 9,29 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,3, 62,0, 122,4, 122,7, 124,0, 137,2, 147,5, 149,7, 152,3, 152,9, 164,6; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1256, 1734; MS (m/z, %) 202 (M⁺, 3), 158 (18), 130 (100), 102 (15), 75 (22), 51 (16).

Etapa B: 8-yodo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (**140**)

Se añadieron *N*-yodosuccinimida (NIS) (691 mg, 3,07 mmoles) y ácido para-toluenosulfónico (PTSA) (176 mg, 1,02 mmoles), a -10°C, a una disolución del éster **139** (517 mg, 2,56 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 minutos y después se continuó, tras volver a la temperatura ambiente, durante 24 horas. Después se añadió *N*-yodosuccinimida (576 mg, 2,56 mmoles) a la disolución. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 21 horas, la disolución se evaporó a vacío, y después el residuo obtenido se recogió en una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se evaporaron a vacío. El residuo se purificó en una columna de alúmina eluida con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano (7/3, v/v), para dar como resultado el éster yodado **140** (527 mg, 1,61 mmoles). Rendimiento: 63%; Rf: 0,83 (Al₂O₃, acetato de etilo/ciclohexano (7/3, v/v)); punto de fusión: 135-137°C; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (t, 3H, J = 7 Hz), 4,55 (q, 2H, J = 7 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 8 Hz), 9,23 (s, 1H), 9,28 (s, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,2, 62,7, 100,9, 123,4, 125,2, 137,9, 149,3, 152,8, 153,2, 155,2, 164,3; IR (CCl₄) ν cm⁻¹: 1126, 1274, 1742; MS (m/z, %) 328 (M⁺, 18), 284 (18), 256 (100), 228 (8), 129 (29), 101 (52), 75 (25).

Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-8-yodo-1,6-naftiridin-2-carboxamida (**141**)

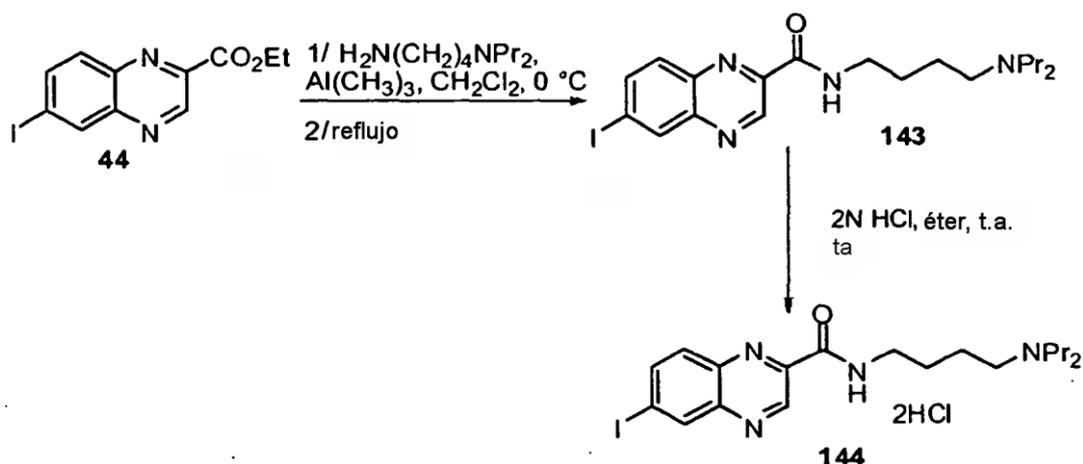
El compuesto **141** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 8-yodo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (**140**) como material de partida, y calentando el medio de la reacción a reflujo durante 3 horas. El residuo se cromatografió en una columna de alúmina eluida con acetato de etilo. Rendimiento: 73%; punto de fusión: 44-46°C; Rf: 0,67 (Al₂O₃, AcOEt); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (t, 6H, J = 7 Hz), 2,60 (q, 4H, J = 7 Hz), 2,70 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,57 (q, 2H, J = 6 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,83 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 12,3 (2C), 37,4, 46,9 (2C), 51,4, 100,2, 121,5, 125,3, 138,1, 148,1, 152,8, 154,7, 154,8, 162,8; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1460, 1516, 1689, 2801, 2926, 2965, 3300-3400; MS (m/z, %) 398 (M⁺, 1), 86 (100), 58 (15).

Etapa D: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-8-yodo-1,6-naftiridin-2-carboxamida (**142**)

El compuesto **142** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-8-yodo-1,6-naftiridin-2-carboxamida (**141**) como material de partida. Rendimiento: 72%; punto de fusión: 215-217°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,27 (t, 6H, J = 7 Hz), 3,25 (m, 6H), 3,82 (m, 2H), 8,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,81 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,95 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 10,75 (bs, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1450, 1528, 1624, 1681, 2043, 2240-2750, 2939, 3045, 3250-3550. Anal. Calculado para C₁₅H₁₉IN₄O·2HCl·1,5H₂O: C, 36,16; H, 4,86; N, 11,25. Encontrado: C, 36,50; H, 4,56; N, 11,03.

Ejemplo 34

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida (**144**)



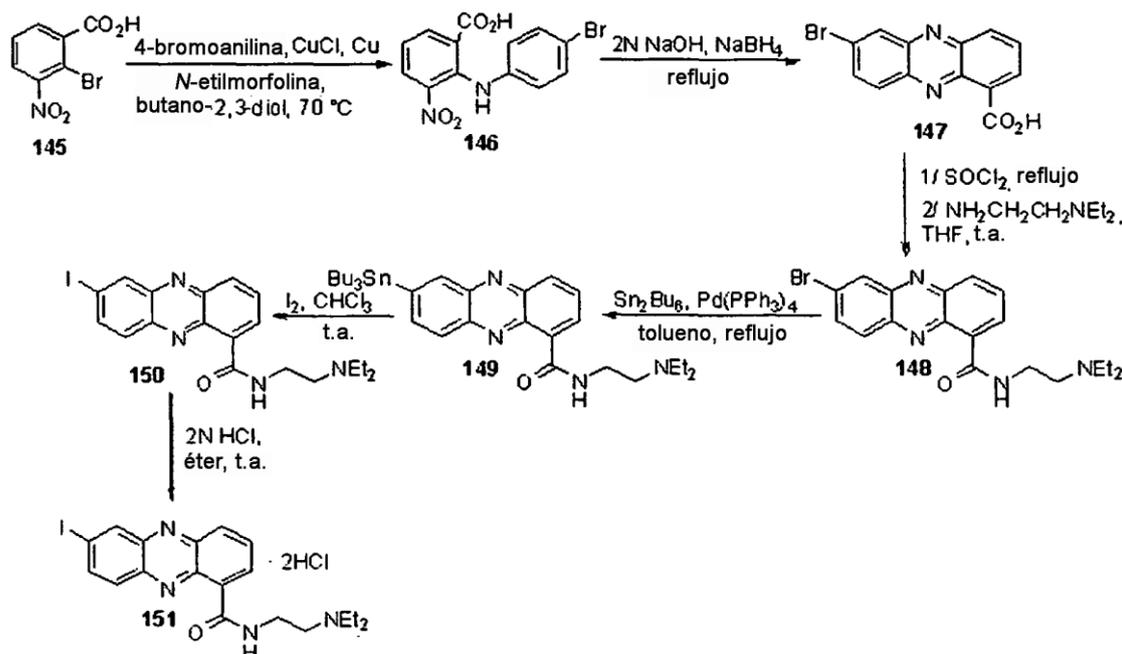
Etapa A: *N*-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida (**143**)

El compuesto **143** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **2**, usando 6-yodoquinoxalin-2-carboxilato de etilo (**44**) y 4-amino-*N,N*-dipropilbutilamina (Seguin, H., Gardette, D., Moreau, M. F., Madelmont, J. C. y Gramain, J. C., Synth. Commun., 1998, 28, 4257-4272) como materiales de partida. El medio de la reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. La cromatografía dio como resultado, en orden de elución, el 6-yodoquinoxalin-2-carboxilato de etilo (**44**) de partida. Rendimiento: 30%; y después el derivado de carboxamida **143**. Rendimiento: 60%; punto de fusión: 74-76°C; Rf: 0,83 (Al₂O₃, diclorometano/etanol (97/3, v/v)); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 0,80 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 1,48 (m, 8H), 2,38 (m, 6H), 3,50 (q, 2H, *J* = 6,5 Hz), 7,72 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,99 (dd, 1H, *J* = 9 y 2 Hz), 8,07 (m, 1H), 8,51 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 9,57 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ 11,9 (2C), 19,8 (2C), 24,6, 27,5, 39,5, 53,6, 56,0 (2C), 98,0, 130,5, 138,5, 139,3, 139,6, 143,9, 144,2, 144,6, 162,9; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1539, 1685, 2802, 2869, 2955, 3240-3350; MS (m/z, %) 454 (M⁺, 4), 425 (23), 354 (7), 255 (13), 128 (23), 114 (100), 72 (21), 70 (22).

Etapa B: dihidrocloruro de *N*-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida (**144**)

El compuesto **144** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida (**143**) como material de partida. Rendimiento: 81%; punto de fusión: 175-177°C; RMN ¹H (200 MHz, d₆-DMSO) δ 0,88 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 1,67 (m, 8H), 2,95 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,24 (dd, 1H, *J* = 9 y 2 Hz), 8,63 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 9,19 (t, 1H, *J* = 5,5 Hz), 9,45 (s, 1H), 10,13 (bs, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1475, 1541, 1683, 2600-2750, 2800-3000, 3273. Anal. Calculado para C₁₉H₂₇N₄O·2HCl: C, 43,28; H, 5,54; N, 10,63. Encontrado: C, 44,33; H, 5,59; N, 10,75.

Ejemplo 35

Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodofenazín-1-carboxamida (**151**)Etapa A: ácido *N*-(4-bromofenil)-3-nitroantranílico (**146**)

Se añadieron sucesivamente butano-2,3-diol (10 ml), ácido 2-bromo-3-nitrobenzoico (**145**) (Culhane, P.J., Organic Syntheses, Wiley, Nueva York, 1944, Collect. Vol. I, 125) (4,10 g, 16,7 mmoles), cloruro cuproso (206 mg) y cobre en polvo (410 mg) a una disolución de 4-bromoanilina (4,30 g, 24,5 mmoles) en *N*-etilmorfolina (6 ml, 46,9 mmoles). La disolución se calentó a 70°C durante 7,5 horas. El calentamiento se detuvo, y se añadió una disolución acuosa 0,5M de amoníaco (140 ml) con agitación. El medio se filtró después rápidamente a través de Celite® 545. La Celite se lavó con disolución acuosa 0,5M de amoníaco (20 ml). El filtrado se vertió, con agitación vigorosa, en una disolución acuosa 2N de ácido clorhídrico (140 ml). Después de agitar durante 10 minutos, la disolución perdió su color, y se formó un precipitado amarillo pálido. La disolución se colocó en un frigorífico toda la noche, y el precipitado formado se separó por filtración y después se secó en una desecador, para dar como resultado la difenilamina **146** (1,76 g, 5,22 mmoles) Rendimiento: 31%; punto de fusión: 194-196°C; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,86 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,16 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,38 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 8,09 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,18 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 9,69 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 114,1, 119,8 (2C), 120,0, 122,0, 130,4, 131,8 (2C), 136,5, 137,8, 140,5, 141,4, 168,1; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1259, 1437, 1526, 1668, 3328; ESI-MS m/z 334,7 [M-H]⁺.

Etapa B: ácido 7-bromofenazin-1-carboxílico (**147**)

Se añadió borohidruro de sodio (505 mg, 13,3 mmoles) a una disolución de ácido *N*-(4-bromofenil)-3-nitroantranílico (**146**) (1,50 g, 4,45 mmoles) en disolución 2N de hidróxido de sodio (75 ml). El medio de la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, la disolución se enfrió por medio de un baño de hielo y después se filtró. El precipitado se lavó con disolución 2N de hidróxido de sodio preenfriada (10 ml). El precipitado se recogió en agua (100 ml), y la disolución se acidificó con agitación mediante adición de ácido acético glacial hasta que se produjo precipitación (pH = 5). El precipitado obtenido se separó por filtración y después se secó en un desecador, para dar como resultado el ácido **147** (807 mg, 2,66 mmoles). Rendimiento: 60%; punto de fusión: 268-269°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,12 (m, 2H), 8,34 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 8,45 (m, 2H), 8,60 (d, 1H, *J* = 2H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1396, 1739, 2600-2800; ESI-MS *m/z* 300,8 [M+H]⁺.

Etapa C: *N*-(2-dietilaminoetil)-7-bromofenazin-1-carboxamida (**148**)

Una disolución del ácido **147** (885 mg, 2,92 mmoles) en cloruro de tionilo (20 ml) en argón se calentó a reflujo durante 30 minutos. La disolución se evaporó a vacío, después el residuo se recogió en tolueno anhidro (5 ml) y se evaporó nuevamente a vacío. El cloruro de ácido así obtenido se disolvió en diclorometano anhidro (30 ml). Se añadió una disolución de *N,N*-dietiletilendiamina (2,05 ml, 14,6 mmoles) en diclorometano anhidro (15 ml), en argón y a 0°C, a la disolución. Después de volver a la temperatura ambiente, el medio de la reacción se agitó durante 22 horas. La disolución se evaporó a vacío, y después el residuo se cromatografió en una columna de alúmina eluida con acetato de etilo, para dar como resultado el compuesto **148** (1,13 g, 2,82 mmoles). Rendimiento: 96%; punto de fusión: 107-109°C; Rf: 0,57 (Al₂O₃, acetato de etilo); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,96 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 3,06 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 8,43 (m, 3H), 8,98 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 11,18 (bs, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 11,3 (2C), 37,7, 47,1 (2C), 51,7, 125,6, 129,4, 130,5, 130,7, 131,5, 133,6, 135,2, 135,6, 140,1, 140,8, 143,1, 143,6, 164,7; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1515, 1653, 2874, 2936, 2966, 3260; ESI-MS *m/z* 400,7 [M+H]⁺.

Etapa D: *N*-(2-dietilaminoetil)-7-(tributylestannil)fenazin-1-carboxamida (**149**)

El compuesto **149** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **32**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-7-bromofenazin-1-carboxamida (**148**) como material de partida. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de alúmina eluida con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano (7/3, v/v); rendimiento: 61%; líquido viscoso; Rf: 0,84 (Al₂O₃, acetato de etilo/ciclohexano (7/3, v/v)); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, 9H, *J* = 7,5 Hz), 1,17 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 1,21 (m, 6H), 1,35 (st, 6H, *J* = 7,5 Hz), 1,59 (m, 6H), 2,81 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 2,91 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 3,85 (q, 2H, *J* = 6 Hz), 7,91 (dd, 1H, *J* = 7 y 8,5 Hz), 7,98 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,25 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,36 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,39 (s, 1H), 8,95 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 11,29 (bs, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 10,0 (3C, ¹*J*_{Sn-C} = 335 Hz), 11,4 (2C), 13,7 (3C), 27,4 (3C, ³*J*_{Sn-C} = 56 Hz), 29,1 (3C, ²*J*_{Sn-C} = 20 Hz), 37,7, 47,1 (2C), 51,7, 127,5, 129,2, 129,8, 133,7, 135,0, 138,2, 138,4, 140,9, 141,7, 142,2, 143,3, 148,7, 165,1; IR (CCl₄) ν cm⁻¹: 1465, 1508, 1660, 2854, 2873, 2928, 2960; ESI-MS *m/z* 613,1 [M+H]⁺.

Etapa E: *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodofenazin-1-carboxamida (**150**)

Una disolución de yoduro de potasio en cloroformo (0,95 g, 3,74 mmoles, 70 ml) se añadió gota a gota durante un período de 5 horas a una disolución del compuesto **149** (1,14 g, 1,87 mmoles) en cloroformo (30 ml). El medio de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió yoduro (0,27 g, 1,06 mmoles), y la agitación se continuó durante 7 horas. Se añadió una disolución acuosa al 5% de carbonato de sodio (100 ml) al medio de la reacción. Tras separar por sedimentación, la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa al 5% de bisulfito de sodio (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo obtenido se cromatografió en una columna de alúmina eluida con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano (7/3, v/v), para dar como resultado el derivado yodado **150** (397 mg, 0,89 mmoles); rendimiento: 47%; punto de fusión: 140-142°C; Rf: 0,56 (Al₂O₃, acetato de etilo/ciclohexano (7/3, v/v)); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 2,76 (q, 4H, *J* = 7 Hz), 2,85 (m, 2H), 3,79 (q, 2H, *J* = 6 Hz), 7,93 (dd, 1H, *J* = 7 y 8,5 Hz), 8,07 (m, 2H), 8,30 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,68 (s, 1H), 8,97 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 11,0 (m, 1H); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 11,6 (2C), 37,8, 47,1 (2C), 51,7, 97,8, 129,5, 130,2, 130,7, 133,6, 135,7, 138,7, 140,1, 140,4, 141,0, 143,2, 143,5, 164,6; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1510, 1646, 2872, 2936, 2963, 3243; ESI-MS *m/z* 448,9 [M+H]⁺.

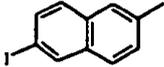
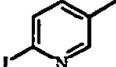
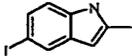
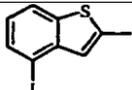
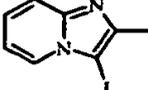
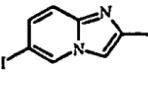
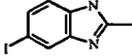
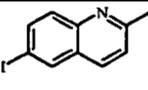
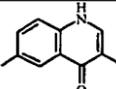
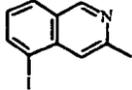
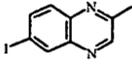
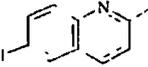
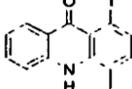
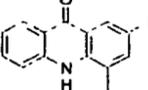
Etapa F: dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodofenazin-1-carboxamida (**151**)

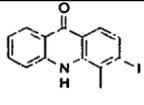
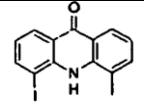
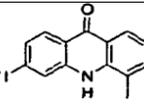
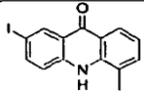
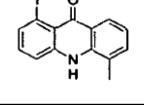
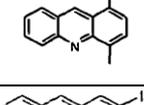
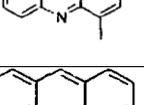
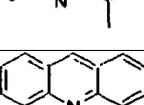
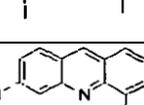
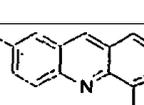
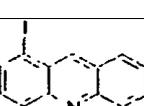
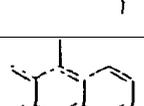
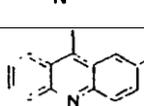
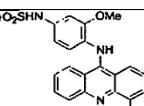
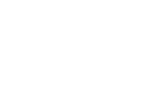
El compuesto **151** se preparó según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **3**, usando *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodofenazin-1-carboxamida (**150**) como material de partida. Rendimiento: 84%; punto de fusión: 212-214°C; RMN ¹H (200 MHz, *d*₆-DMSO) δ 1,26 (t, 6H, *J* = 7 Hz), 3,24 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 8,10 (dd, 1H, *J* = 7 y 8,5 Hz), 8,37 (m, 3H), 8,69 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 8,78 (s, 1H), 10,26 (bs, 1H), 10,46 (m, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1508, 1654, 2361, 2588, 2948, 3255. Anal. Calculado para C₁₉H₂₁INO·2HCl: C, 43,78; H, 4,45; N, 10,75. Encontrado: C, 44,85; H, 4,42; N, 10,76.

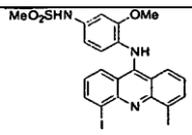
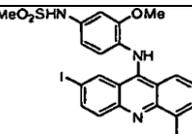
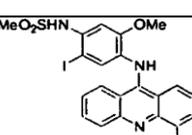
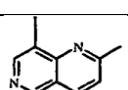
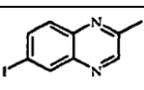
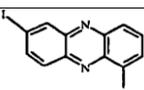
Las estructuras químicas y los datos físicos de algunos compuestos yodados precursores (no marcados) de fórmulas (1), (1'), (1''), (1a), (1b), (1c), (1d), (1e), (1f), (1g), (1h), (1i), (1j), (1k), (1m), (1n), (1o), (1p), (1q) e (1r) de la invención

antes de su marcado descritos más abajo y de algunos compuestos de fórmula (II) según la invención se ilustran en la siguiente Tabla I.

Tabla I

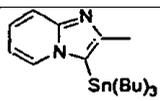
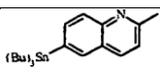
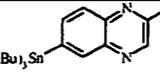
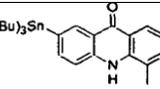
$Q-Ar-CONH-(CH_2)_m-N\begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$						
n°	Q-Ar-	m	R ₂	R ₃	Sal	P.f. (°C)
2		2	Et	Et	-	105-107
3					HCl	151-152
6		2	Et	Et	-	Líqu.
7					2HCl	127-129
9		2	Et	Et	-	208-210
10					HCl	217-219
12		2	Et	Et	-	76-78
13					HCl	163-165
15		2	Et	Et	-	Líqu.
16					2HCl	128-130
20		2	Et	Et	-	Líqu.
21					2HCl	208-210
25		2	Et	Et	-	136-138
26					2HCl	217-219
30		2	Et	Et	-	75-77
31					2HCl	104-106
34		2	Et	Et	-	234-236
35					2HCl	164-166
38		2	Et	Et	-	Líqu.
39					2HCl	152-154
45		2	Et	Et	-	60-62
46					2HCl	201-203
48		4	Pr	Pr	-	Líqu.
49					2HCl	133-135
54		2	Et	Et	-	248-250
55					2HCl	269-271
59		2	Et	Et	-	250-252
60					2HCl	298-300

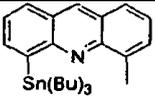
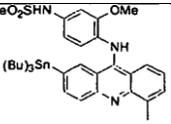
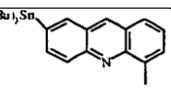
64		2	Et	Et	-	215-217
65					2HCl	262-264
68		2	Et	Et	-	148-150
69					2HCl	251-253
77		2	Et	Et	-	208-210
78					2HCl	266-268
83		2	Et	Et	-	140-142
84					2HCl	220-222
86		2	Et	Et	-	144-146
87					2HCl	228-230
90		2	Et	Et	-	103-105
91					2HCl	219-221
94		2	Et	Et	-	108-110
95					2HCl	215-217
97		2	Et	Et	-	81-83
98					2HCl	134-136
101		2	Et	Et	-	64-66
102					2HCl	144-146
106		2	Et	Et	-	80-82
107					2HCl	201-203
110		2	Et	Et	-	176-178
111					2HCl	213-215
114		2	Et	Et	-	78-80
115					2HCl	128-130
119		2	Et	Et	-	83-85
120					2HCl	121-123
121		2	Et	Et	-	209-211
122					2HCl	224-226
125		2	Et	Et	2HCl	235-237

128		2	Et	Et	2HCl	212-214
129		2	Et	Et	2HCl	208-210
137		2	Et	Et	2HCl	213-215
141		2	Et	Et	-	Líqu.
142					2HCl	215-217
143		4	Pr	Pr	-	74-76
144					2HCl	175-177
150		2	Et	Et	--	140-142
151					2HCl	212-214
<p>Et representa un radical etilo,</p> <p>Pr representa un radical propilo,</p> <p>“Líqu.” significa que el producto existe en forma de un líquido,</p> <p>P.f. representa el punto de fusión.</p>						

Las estructuras de los compuestos de fórmula (VII) que son precursores de los compuestos de fórmulas (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ig), (Ih), (Ii), (Ik), (Im), (In) y (Il) se ilustran en la siguiente Tabla II.

Tabla II

$(\text{Bu})_3\text{Sn}-\text{Ar}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{matrix} \text{ (VII)}$					
n°	(Bu) ₃ Sn-Ar-	m	R ₂	R ₃	P.f. (°C)
17		2	Et	Et	Líqu.
32		2	Et	Et	Líqu.
47		2	Et	Et	Líqu.
85		2	Et	Et	Líqu.

103		2	Et	Et	Líqu.
131		2	Et	Et	Líqu.
152		2	Et	Et	Líqu.
- Bu representa un radical butilo					

Ejemplo 36: Marcado

33.1. Primera alternativa para la preparación de los compuestos marcados de fórmula (II)

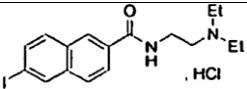
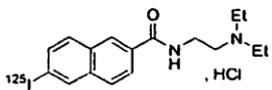
MATERIALES, EQUIPO Y MÉTODOS

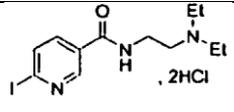
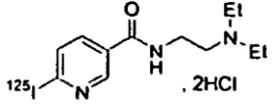
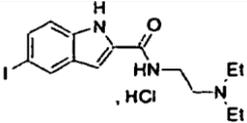
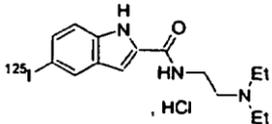
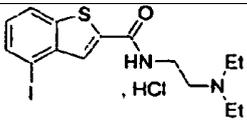
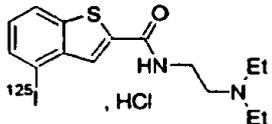
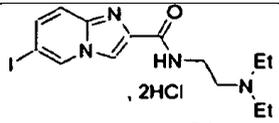
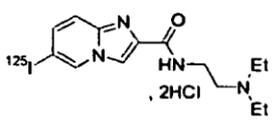
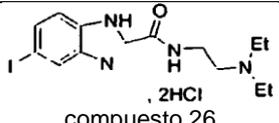
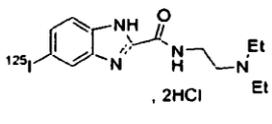
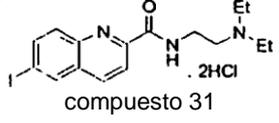
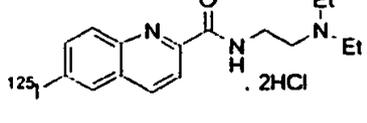
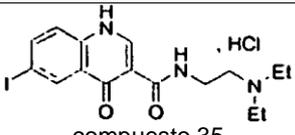
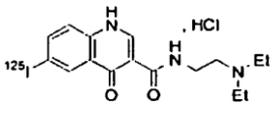
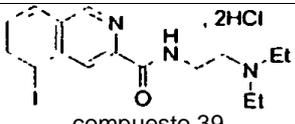
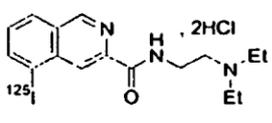
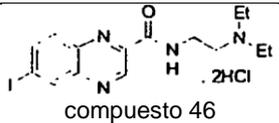
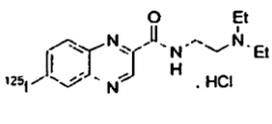
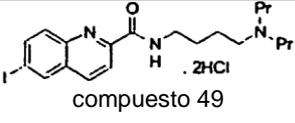
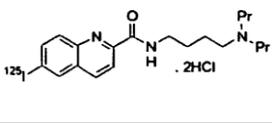
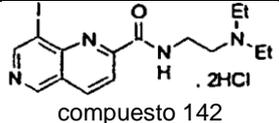
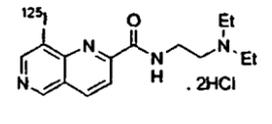
- 5 El Na¹²⁵I y el Na¹³¹I se suministraron por Amersham. El Extrelut® y el tampón de citrato de sodio/ácido clorhídrico pH = 4 procedieron de Merck. Las medidas de radioactividad se llevaron a cabo, en el caso de intercambio directo, en un AMBIS 400 (Scanalytics, CSPI, San Diego, CA, USA). En el caso de marcados de actividad específica elevada, las purificaciones mediante HPLC se llevaron a cabo en un dispositivo Shimadzu (bomba LC 6A, controlador SCL 6B, intergradador CR₅A) equipado con una columna C₁₈ extend Zorbax 80Å (4,6 x 150 mm) conectada en serie con un espectrofotómetro UV de Shimadzu SPD tipo 6AV y un detector gamma Raytest Steffi. La columna se eluyó con una mezcla de agua/metanol/amoniaco acuoso al 0,2% con un caudal de 1 ml/minuto y un gradiente de elución lineal para metanol desde 70 hasta 100% durante un período de 10 minutos. Las purezas radioquímicas se determinaron después del análisis mediante HPLC (HP1100, Hewlett Packard, Les Ulis, Francia). La columna Purospher RP₁₈ e (5 μm) se acopló a un detector de conjunto de diodos y un detector de radioactividad Flow one A₅₀₀ Radiomatic (Packard, Canberra, Australia). La cromatografía se llevó a cabo usando una mezcla de agua/metanol/amoniaco acuoso al 0,2% con un caudal de 0,5 ml/minuto y un gradiente de elución lineal para metanol desde 70 hasta 100% durante un período de 10 minutos. Los productos marcados se identificaron comparando sus valores de TLC (R_f) o HPLC (R_t) con los obtenidos para los compuestos no marcados correspondientes.

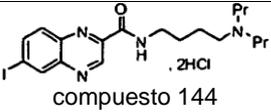
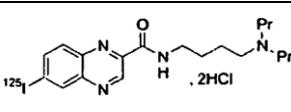
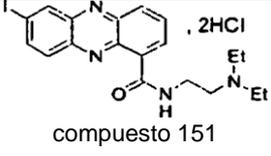
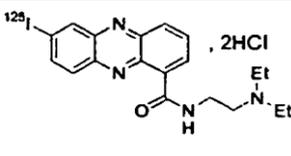
Procedimiento general para la preparación de los productos marcados con yodo ¹²⁵I mediante intercambio directo

- 20 El hidrocloreto (2-3 mg) se disolvió en 500 μl de una disolución de tampón de citrato/ácido clorhídrico (pH = 4) que comprende 100 μl de una disolución acuosa de sulfato de cobre (5 mg/ml). Una disolución acuosa de yoduro de sodio Na¹²⁵I que muestra una actividad de entre 111 y 148 MBq se añadió subsiguientemente a esta mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 120-150°C durante una hora. El producto bruto de la reacción se recogió en 500 μl de agua desionizada, y la reacción se monitorizó mediante cromatografía de capa fina (alúmina, diclorometano/etanol (97/3, v/v)). Un analizador de placas hizo posible después contar la radioactividad y determinar el porcentaje de incorporación de ¹²⁵I en la molécula. Después de cambiar el pH a básico (>10) usando una disolución 1N de hidróxido de sodio (100 μl), la mezcla se purificó en un cartucho Extrelut® (elución de 5 veces con 3 ml de diclorometano). Tras la evaporación, el residuo se recogió en diclorometano anhidro (2 ml) y después en una disolución 2N de ácido clorhídrico en éter (5 ml), y después se evaporó. El hidrocloreto obtenido se recogió en éter anhidro (5 ml) y se evaporó a vacío. El compuesto radiomarcado se obtuvo de este modo con un rendimiento y una pureza radioquímica dados en la siguiente Tabla III:

Tabla III

Hidrocloreto de partida	Temperatura de calentamiento (tiempo)	Compuesto de fórmula (II) marcado con yodo-125	Rendimiento (%)	Pureza ^a (%)
 compuesto 3	150°C (1 hora)		77	97

Hidrocloruro de partida	Temperatura de calentamiento (tiempo)	Compuesto de fórmula (II) marcado con yodo-125	Rendimiento (%)	Pureza ^a (%)
 compuesto 7	120°C (1 hora)	 125I	39	98
 compuesto 10	150°C (1 hora)	 125I	75	98
 compuesto 13	150°C (1 hora)	 125I	73	99
 compuesto 21	150°C (1 hora)	 125I	68	98
 compuesto 26	150°C (1 hora)	 125I	22	95
 compuesto 31	150°C (1 hora)	 125I	92	99
 compuesto 35	150°C (1 hora)	 125I	54	99 ^b
 compuesto 39	150°C (1 hora)	 125I	43	96
 compuesto 46	150°C (1 hora)	 125I	68	99
 compuesto 49	150°C (hora)	 125I	69	99
 compuesto 142	130°C (30 minutos)	 125I	69	98 ^c

Hidrocloruro de partida	Temperatura de calentamiento (tiempo)	Compuesto de fórmula (II) marcado con yodo-125	Rendimiento (%)	Pureza ^a (%)
 compuesto 144	140°C (18 minutos)	 	30 ^d	99
 compuesto 151	130°C (30 minutos)	 	58	99 ^c

^aPureza radioquímica tras Extrelut[®]

^bTLC, Al₂O₃, diclorometano / etanol (9/1, v/v)

^cTLC, Al₂O₃, acetato de etilo

^dpurificación mediante columna Extrelut[®] y después mediante HPLC: tiempo de retención: 10,6 minutos (compuesto 144)

33.2. Segunda alternativa para la preparación de los compuestos marcados de fórmula (II)

Según la segunda alternativa, los compuestos de fórmula (VII) se usaron como intermedios.

5 Preparación de dihidrocloruro de [¹²⁵I]-N-(2-dietilaminoetil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (marcado de actividad específica elevada) [¹²⁵I]-(16)

Una mezcla de ácido acético/etanol (1/1, v/v, 20 µl), Na¹²⁵I (5 µl, 18,9 MBq) y ácido peracético (20 µl) se añadió a una disolución del trialquilestannano **17** (0,43 mg) en etanol (100 µl) en un vial. El vial se cerró herméticamente y se agitó, a temperatura ambiente, con remolino durante 30 minutos. Se añadieron una disolución de metabisulfito de sodio (20 mg) en agua (100 µl) y después una disolución 5N de hidróxido de sodio (100 µl), y la mezcla se agitó con remolino durante unos pocos minutos. La disolución se depositó en una columna Extrelut[®], y el vial se enjuagó con una mezcla de agua/etanol (1/1, v/v, 2 x 100 µl). Después de diez minutos de contacto, la columna se eluyó con diclorometano (5 x 2 ml). La fase orgánica se evaporó a vacío, y el residuo se separó en una columna de HPLC (velocidad de elución: 1 ml/minuto). Los tiempos de retención obtenidos son: 7,22 minutos (compuesto **15** marcado con ¹²⁵I) y 16,7 minutos (compuesto **17**). Las diversas fracciones recogidas se evaporaron a vacío. El residuo se recogió en diclorometano anhidro (1 ml) y después en una disolución 2N de ácido clorhídrico en éter (2 ml). La disolución se evaporó a vacío. El residuo se recogió en éter anhidro (2 ml) y se evaporó a vacío, para dar como resultado dihidrocloruro de [¹²⁵I]-N-(2-dietilaminoetil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida ([¹²⁵I]-16) (7,96 MBq). Rendimiento radioquímico: 57%; pureza radioquímica: 99%.

20 Preparación de dihidrocloruro de [¹³¹I]-N-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida [¹³¹I]-(31) (marcado de actividad específica elevada)

Una disolución 0,5N de ácido clorhídrico (100 µl), Na¹³¹I (100 µl, 130 GBq) y una disolución acuosa de cloramina-T monohidratada (1 mg/ml, 100 µl) se añadieron sucesivamente a una disolución del trialquilestannano **32** (0,45 mg) en etanol (100 µl) en un vial. El vial se cerró herméticamente y se agitó, a temperatura ambiente, con remolino durante 30 minutos. Se añadieron una disolución de metabisulfito de sodio (20 mg) en agua (100 µl) y después una disolución 3N de hidróxido de sodio (150 µl), y la mezcla se agitó con remolino durante unos pocos minutos. La disolución se depositó en una columna Extrelut[®], y el vial se enjuagó con una mezcla de agua/etanol (1/1, v/v, 2 x 100 µl). Después de diez minutos, la columna se eluyó con diclorometano (5 x 2 ml). La fase orgánica se evaporó a vacío, y el residuo se cromatografió en una columna de HPLC (velocidad de elución: 1 ml/minuto). Los tiempos de retención obtenidos son: 9,75 minutos (compuesto **30** marcado con ¹³¹I) y 19,9 minutos (compuesto **32**). Las diversas fracciones recogidas se evaporaron a vacío. El residuo se recogió en diclorometano anhidro (1 ml) y después en una disolución 2N de ácido clorhídrico en éter (2 ml). La disolución se evaporó a vacío. El precipitado obtenido se recogió en éter anhidro (2 ml) y se evaporó a vacío, para dar como resultado [¹³¹I]-N-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida dihidrocloruro de [¹³¹I]-(31) (677 MBq). Rendimiento radioquímico: 52%; pureza radioquímica: 99%.

35 Preparación de hidrocloruro de [¹³¹I]-N-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida [¹³¹I]-(46) (marcado de actividad específica elevada)

Una disolución 0,5N de ácido clorhídrico (100 μ l), Na¹³¹I (120 μ l, 149 GBq) y una disolución acuosa de cloramina-T monohidratada (1 mg/ml, 100 μ l) se añadieron sucesivamente a una disolución del trialquilestannano **47** (0,45 mg) en etanol (100 μ l) en un vial. El vial se cerró herméticamente y se agitó, a temperatura ambiente, con remolino durante 20 minutos. Se añadieron una disolución de metabisulfito de sodio (20 mg) en agua (100 μ l) y después una disolución 3N de hidróxido de sodio (150 ml), y la mezcla se agitó con remolino durante unos pocos minutos. La disolución se depositó en una columna Extrelut®, y el vial se enjuagó con una mezcla agua/etanol (1/1, v/v, 2 x 100 μ l). Después de diez minutos, la columna se eluyó con diclorometano (5 x 2 ml). La fase orgánica se evaporó a vacío, y el residuo se cromatografió en una columna de HPLC (velocidad de elución: 1 ml/minuto). Los tiempos de retención obtenidos son: 7,8 minutos (compuesto **45** marcado con ¹³¹I) y 17,2 minutos (compuesto **47**). Las diversas fracciones recogidas se evaporaron a vacío. El residuo se recogió en diclorometano anhidro (1 ml) y después en una disolución 2N de ácido clorhídrico en éter (2 ml). La disolución se evaporó a vacío. El precipitado obtenido se recogió en éter anhidro (2 ml) y se evaporó a vacío, para dar como resultado hidrocloreuro de [¹³¹I]-N-(2-dietil-aminoetil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida [¹³¹I]-(46) (1,02 GBq). Rendimiento radioquímico: 68%; pureza radioquímica: 98%.

Preparación de dihidrocloreuro de [¹²⁵I]-N-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida [¹²⁵I]-(84) (marcado de actividad específica elevada)

Una disolución etanólica al 1% de ácido acético (30 μ l), Na¹²⁵I en disolución de hidróxido de sodio (5 μ l, 111 MBq) y una disolución acuosa de cloramina-T monohidratada (0,4 mg/ml, 15 μ l) se añadieron sucesivamente a una disolución del trialquilestannano **85** (0,12 mg) en etanol (30 μ l) en un vial. El vial se cerró herméticamente y se agitó, a temperatura ambiente, con remolino durante 10 minutos. Se añadió una disolución 0,1N de hidróxido de sodio (20 μ l), y la mezcla se agitó con remolino durante unos pocos minutos. La disolución se depositó en una columna Extrelut®, y el vial se enjuagó con una mezcla de agua/etanol (1/1, v/v, 2 x 100 μ l). Después de diez minutos, la columna se eluyó con diclorometano (5 x 2 ml). La fase orgánica se evaporó a vacío, y el residuo se cromatografió en una columna de HPLC (velocidad de elución: 1 ml/minuto). Los tiempos de retención obtenidos son: 11,5 minutos (compuesto **83** marcado con ¹²⁵I) y 19,8 minutos (compuesto **85**). Las diversas fracciones recogidas se evaporaron a vacío. El residuo se recogió en diclorometano anhidro (1 ml) y después en una disolución 2N de ácido clorhídrico en éter (2 ml). La disolución se evaporó a vacío. El precipitado obtenido se recogió en éter anhidro (2 ml) y se evaporó a vacío, para dar como resultado dihidrocloreuro de [¹²⁵I]-N-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida [¹²⁵I]-(84) (6,33 MBq). Rendimiento radioquímico: 57%; pureza radioquímica: 99,9%.

Preparación de dihidrocloreuro de [¹²⁵I]-N-(2-dietilaminoetil)-5-yodoacridin-4-carboxamida [¹²⁵I]-(102) (marcado de actividad específica elevada)

Una disolución de tampón de citrato/ácido clorhídrico (pH = 4) (20 μ l), Na¹²⁵I en disolución de hidróxido de sodio (8 μ l, 29,6 MBq) y una disolución acuosa de cloramina-T monohidratada (0,5 mg/ml, 15 μ l) se añadieron sucesivamente a una disolución del trialquilestannano **103** (0,12 mg) en etanol (30 μ l) en un vial. El vial se cerró herméticamente y se agitó, a temperatura ambiente, con remolino durante 10 minutos. Se añadió una disolución 0,1N de hidróxido de sodio (20 μ l), y la mezcla se agitó con remolino durante unos pocos minutos. La disolución se depositó en una columna Extrelut®, y el vial se enjuagó con una mezcla de agua/etanol (1/1, v/v, 2 x 100 μ l). Después de diez minutos, la columna se eluyó con diclorometano (5 x 2 ml). La fase orgánica se evaporó a vacío, y el residuo se cromatografió en una columna de HPLC (velocidad de elución: 1 ml/minuto). Los tiempos de retención obtenidos son: 11,0 minutos (compuesto **101** marcado con ¹²⁵I) y 17,7 minutos (compuesto **103**). Las diversas fracciones recogidas se evaporaron a vacío. El residuo se recogió en diclorometano anhidro (1 ml) y después en una disolución 2N de ácido clorhídrico en éter (2 ml). La disolución se evaporó a vacío. El precipitado obtenido se recogió en éter anhidro (2 ml) y se evaporó a vacío, para dar como resultado dihidrocloreuro de [¹²⁵I]-N-(2-dietilaminoetil)-5-yodoacridin-4-carboxamida [¹²⁵I]-(102) (19,6 MBq). Rendimiento radioquímico: 66%; pureza radioquímica: 99%.

Preparación de dihidrocloreuro de [¹²⁵I]-N-(2-dietilaminoetil)-7-yodoacridin-4-carboxamida [¹²⁵I]-(111) (marcado de actividad específica elevada)

Una disolución de tampón de citrato/ácido clorhídrico (pH = 4) (20 μ l), Na¹²⁵I en disolución de hidróxido de sodio (70 μ l, 221,3 MBq) y una disolución acuosa de cloramina-T monohidratada (0,5 mg/ml, 10 μ l) se añadieron sucesivamente a una disolución del trialquilestannano **152** (0,12 mg) en etanol (30 μ l) en un vial. El vial se cerró herméticamente y se agitó, a temperatura ambiente, con remolino durante 10 minutos. Se añadió una disolución 0,1N de hidróxido de sodio (20 μ l), y la mezcla se agitó con remolino durante unos pocos minutos. La disolución se depositó en una columna Extrelut®, y el vial se enjuagó con una mezcla de agua/etanol (1/1, v/v, 2 x 100 μ l). Después de diez minutos, la columna se eluyó con diclorometano (5 x 2 ml). La fase orgánica se evaporó a vacío, y el residuo se cromatografió en una columna de HPLC eluida con una mezcla de agua/metanol/amoniaco acuoso al 0,2% con un caudal de 1 ml/minuto y un gradiente de elución lineal para metanol desde 70 hasta 100% durante un período de 20 minutos. Los tiempos de retención obtenidos son: 15,1 minutos (compuesto **110** marcado con ¹²⁵I) y 23,3 minutos (compuesto **152**). Las diversas fracciones recogidas se evaporaron a vacío. El residuo se recogió en diclorometano anhidro (1 ml) y después en una disolución 2N de ácido clorhídrico en éter (2 ml). La disolución se evaporó a vacío. El precipitado obtenido se recogió en éter anhidro (2 ml) y se evaporó a vacío, para dar como resultado dihidrocloreuro de [¹²⁵I]-N-(2-dietilaminoetil)-7-yodoacridin-4-carboxamida [¹²⁵I]-(111) (66,6 MBq). Rendimiento radioquímico: 31%; pureza radioquímica: 99%.

Preparación de dihidrocloruro de [^{125}I]-N-(2-dietilaminoetil)-7-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida [^{125}I]- (129) (marcado de actividad específica elevada)

Una disolución etanólica al 1% de ácido acético (30 μl), Na^{125}I en disolución de hidróxido de sodio (50 μl , 125,4 MBq) y una disolución acuosa de cloramina-T monohidratada (0,25 mg/ml, 15 μl) se añadieron sucesivamente a una disolución del trialkilestannano **131** (0,12 mg) en etanol (30 μl) en un vial. El vial se cerró herméticamente y se agitó, a temperatura ambiente, con remolino durante 10 minutos. Se añadió una disolución 0,1N de hidróxido de sodio (20 μl), y la mezcla se agitó con remolino durante unos pocos minutos. La disolución se depositó en una columna Extrelut® y el vial se enjuagó con una mezcla de agua/etanol (1/1, v/v, 2 x 100 μl). Después de diez minutos, la columna se eluyó con diclorometano (5 x 2 ml). La fase orgánica se evaporó a vacío, y el residuo se cromatografió en una columna de HPLC (velocidad de elución: 1 ml/minuto). Los tiempos de retención obtenidos son: 12,4 minutos (compuesto **130** marcado con ^{125}I) y 17,8 minutos (compuesto **131**). Las diversas fracciones recogidas se evaporaron a vacío. El residuo se recogió en diclorometano anhidro (1 ml) y después en una disolución 2N de ácido clorhídrico en éter (2 ml). La disolución se evaporó a vacío. El precipitado obtenido se recogió en éter anhidro (2 ml) y se evaporó a vacío, para dar como resultado dihidrocloruro de [^{125}I]-N-(2-dietilaminoetil)-7-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida [^{125}I]- (129) (67,0 MBq). Rendimiento radioquímico: 53%; pureza radioquímica: 97%.

Los compuestos según la invención se sometieron a ensayos farmacológicos que demostraron su utilidad en el tratamiento y/o diagnóstico de melanoma maligno.

Ejemplo 37: Biodistribución de las moléculas en ratones que poseen melanoma

Protocolo experimental: La selección de las moléculas con el perfil farmacocinético más adecuado a una aplicación en diagnóstico o en terapia se basa en el estudio de su biodistribución tras el marcado con ^{125}I en el ratón macho C57BL6 que posee tumor de melanoma murino B16 F0 injertado. La distribución de la radioactividad de los diversos compuestos en el cuerpo (tumor y otros órganos) se cuantifica usando un analizador de imágenes Ambis 4000 sobre secciones de animales completos. Aunque usa un número más pequeño de animales que el método de recuento convencional, parece que esta técnica es más predictiva de la formación de imágenes escintigráficas. Toda la experimentación *in vivo* se lleva a cabo dentro del contexto definido por la legislación francesa con respecto a la experimentación con animales.

Las células de melanoma B16 F0 se proporcionan mediante el ATCC y se cultivan en monocapas en medio de cultivo (MEM, Invitrogen) suplementado con suero fetal de ternera al 10% y antibióticos. Los cultivos se mantienen subcultivando tras la tripsinización. Las células de las primeras pasadas se congelan y se almacenan en nitrógeno líquido. Para el trasplante, las células en cultivo en confluencia se despegan mediante tripsinización y se lavan con tampón de fosfato (PBS). Se resuspenden en PBS y se inyectan subcutáneamente en los ratones (3×10^5 células; 0,1 ml) en el flanco izquierdo. Después de diez días, los tumores son palpables con un porcentaje de captación de 98-100%.

La molécula marcada con ^{125}I se inyecta vía la vena caudal (0,1 μmoles , 0,5-3,6 MBq/animal) a diez animales por producto. En diversos momentos después de la administración (1, 3, 6, 24 ó 72 horas), dos ratones se sacrifican mediante inhalación de CO_2 , y se congelan rápidamente en nitrógeno líquido. El animal se criosecciona entonces a -22°C usando un criomicrotomo de Reichert-Jung (Leica Instruments, Rueil Malmaison, Francia) en secciones con un grosor de 40 μm , que se dejan deshidratar en condiciones frías durante 48 horas.

La distribución de la radioactividad presente en las secciones se analiza usando un analizador AMBIS 4000 (Scanalytics, CSPI, San Diego, CA), que es un contador proporcional con una cámara de multialambre validada y calibrada de antemano para la monitorización de yodo en el ratón. Las medidas requieren tiempos de adquisición de 1000 minutos. La cuantificación de la radioactividad en los diversos órganos se lleva a cabo a partir de la imagen bidimensional de la sección transversal del ratón presentada en la pantalla, en las regiones definidas y delimitadas de interés. El valor de radioactividad por unidad de área superficial (compuesto/ mm^2) se convierte en concentración (kBq/g) y se expresa como porcentaje de la dosis inyectada/g de tejido (%ID/g).

En paralelo con el estudio autorradiográfico, las cinéticas de los productos se monitorizan mediante formación de imágenes escintigráficas de los ratones, tras la inyección del compuesto marcado (3,7 MBq), usando una cámara gamma dedicada (formador de imágenes gamma Biospace), que hace posible la formación de imágenes *in vivo* y su repetición en el mismo animal.

Resultados:

La biodistribución de los compuestos marcados con ^{125}I , medida mediante el %ID/g, en los diversos órganos del ratón que posee melanoma se representa en las siguientes Tablas 1-19 (sólo se dan los órganos en los que se presentó y cuantificó la presencia de radioactividad).

Las concentraciones de radioactividad medidas desde 1 a 72 horas en los diversos órganos tras la administración i.v. de un compuesto marcado con ^{125}I en el ratón C57BL6 que posee un melanoma B16 injertado subcutáneamente se resumen en las Tablas 1 a 19.

Concentración de la radioactividad en los tejidos: tumor (B16), contenidos intestinales (Ic), contenidos estomacales (Sc), músculo esquelético (músculo), sangre (medida en la cavidad cardíaca), orina (vejiga), tejidos pigmentados del ojo (úvea), vesícula biliar (GB), vesículas seminales (SV) o médula ósea (BM).

Tabla I: Biodistribución de compuesto 3 (dosis = 1,50 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar								
B 16	12,99	2,72	1138	2,20	8,95	0,72	6,97	3,87	1,52	0,46
cerebro	4,37	0,92	0,78	0,24	0,25	0,05	-	-	-	-
lc	7,82		25,85	16,22	18,72	7,67	3,03	1,75	-	-
Sc	27,82	8,46	24,69	8,37	10,79	3,52	3,10	1,97	-	-
hígado	9,46	1,18	4,75	0,60	2,73	0,36	-	-	-	-
músculo	1,92	0,55	0,83	0,17	0,38	0,05	-	-	-	-
páncreas	10,18	1,66	8,19	-	-	-	-	-	-	-
pulmones	11,82	2,16	4,43	0,88	2,12	0,29	-	-	-	-
bazo	9,70	3,28	2,59	0,13	8,05	0,20	-	-	-	-
riñón	13,30	2,45	5,65	0,77	3,07	0,29	-	-	-	-
sangre	2,97	0,55	1,77	0,09	1,74	-	-	-	-	-
úvea	13,21	1,68	13,90	1,79	12,76	2,26	12,28	6,22	7,84	9,38

Tabla 2: Biodistribución de compuesto 7 (dosis = 0,94 MBq)

	1H			3H			6H			24H			72H		
	Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar		Media	Desviación estándar	
B 16	15,49	1,70		9,27	1,50		6,97	0,96		2,69	0,74		0,87	0,38	
cerebro	0,64	0,20		0,22	0,14		0,12	0,05		-	-		-	-	
lc	13,44	9,46		4,94	1,84		2,98	1,04		-	-		-	-	
SV	6,79	0,95		3,78	0,38		3,55	0,55		-	-		-	-	
Sc	34,80	8,68		42,71	10,70		50,21	5,45		1,46	0,51		-	-	
hígado	5,14	0,92		3,01	0,30		2,09	0,32		-	-		-	-	
músculo	1,48	0,18		-	-		0,53	0,12		-	-		-	-	
páncreas	3,94	0,83		2,53	0,63		2,27	0,28		-	-		-	-	
pulmones	7,59	1,58		3,96	0,40		3,21	0,49		-	-		-	-	
bazo	5,44	4,42		2,68	0,31		2,35	0,50		-	-		-	-	
riñón	6,08	1,13		3,26	0,46		3,05	0,32		-	-		1,09	0,32	
sangre	6,67	1,00		4,22	0,29		3,71	0,62		-	-		-	-	
testículos	4,11	0,01		2,43	0,39		2,01	0,24		-	-		-	-	
tiroides	25,29			59,09	34,36		7,92			111,30			178,80	86,38	
úvea	16,66	4,94		12,69	2,16		11,50	1,21		6,07	1,70		2,54	0,32	
GB	8,68			6,78	2,13		4,90	1,34		-	-		-	-	

Tabla 3: Biodistribución de compuesto **10** (dosis = 1,52 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
B 16	8,31	3,10	10,22	1,37	9,84	0,86	8,16	4,39	0,84	0,26
cerebro	4,84	0,69	1,73	0,29	0,74	-	0,00	0,00	-	-
lc	76,74	137,12	112,56	80,06	79,85	62,59	3,31	2,34	-	-
Sc	35,41	21,04	8,52	16,68	21,84	16,62	2,10	1,10	0,04	
hígado	11,86	1,23	5,21	0,59	3,63	0,41	1,61	0,38	0,61	0,10
músculo	1,50	0,47	0,49	0,13	0,31	0,18	0,19	-	-	-
páncreas	7,15	2,66	2,48	0,05	1,46	-	0,09	0,10	-	-
pulmones	14,41	1,87	3,46	0,74	1,70	0,29	0,37	0,26	-	-
bazo	8,09	1,35	2,79	0,42	1,68	0,32	1,22	0,30	-	-
riñón	10,87	1,83	4,19	0,66	2,50	0,38	0,83	0,28	0,71	-
sangre	1,60	0,27	0,79	0,24	0,67	0,18	0,10	0,11	-	-
úvea	11,70	1,29	12,78	3,31	13,20	2,81	8,81	2,48	5,86	0,63

Tabla 4: Biodistribución de compuesto 13 (dosis = 0,71 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
B 16	12,47	4,78	9,98	4,29	8,72	4,08	7,28	2,29	1,73	0,47
cerebro	0,81	0,43	-	-	-	-	-	-	-	-
lc	71,13	64,79	73,02	61,60	37,70	35,50	-	-	-	-
Sc	20,00	12,68	5,93	3,24	18,77	8,42	-	-	-	-
hígado	2,21	0,58	1,25	0,37	-	-	-	-	-	-
músculo	0,77	0,23	-	-	-	-	-	-	-	-
pulmones	3,69	1,02	-	-	-	-	-	-	-	-
bazo	3,88	0,83	-	-	-	-	-	-	-	-
riñón	5,61	1,08	-	-	-	-	-	-	-	-
sangre	1,37	0,30	-	-	-	-	-	-	-	-
tiroides	24,03	-	67,21	48,99	139,12	41,99	79,82	66,09	-	-
úvea	16,09	8,29	19,51	6,38	16,29	4,53	11,06	3,00	9,22	3,38
GB	-	-	65,56	47,19	-	-	-	-	-	-

Tabla 5: Biodistribución de compuesto 16 (dosis = 0,74 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar								
B 16	2,96	1,79	5,40	3,14	9,87	1,09	5,22	1,61	-	-
cerebro	0,33	0,07	0,36	0,29	0,65	0,41	-	-	-	-
lc	58,60	60,15	52,06	17,32	26,14	15,95	-	-	-	-
Sc	24,51	4,39	30,71	13,69	48,21	12,16	-	-	3,42	-
hígado	4,86	1,51	2,56	0,31	-	-	-	-	-	-
músculo	1,10	0,26	1,30	0,42	-	-	-	-	-	-
pulmones	6,48	-	3,38	0,84	4,56	0,36	-	-	-	-
bazo	8,16	4,03	12,67	6,38	-	-	-	-	-	-
riñón	7,12	3,31	5,04	1,18	4,47	0,10	-	-	-	-
sangre	2,20	2,20	3,93	1,01	-	-	-	-	-	-
úvea	28,30	11,11	16,60	3,65	22,16	11,57	11,17	1,79	2,41	0,05

Tabla 6: Biodistribución de compuesto 21 (dosis = 1,36 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar								
B 16	5,66	2,96	7,14	1,92	8,12	3,35	8,02	2,36	2,67	1,10
lc	9,48	10,62	78,03	33,12	56,39	46,99	2,68	0,64	-	-
Sc	4,55	1,23	5,19	1,22	16,57	12,41	-	-	-	-
hígado	3,97	0,69	0,99	0,16	-	-	-	-	-	-
músculos	0,51	0,17	0,09	0,02	-	-	-	-	-	-
páncreas	7,52	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pulmones	2,42	1,16	-	-	-	-	-	-	-	-
bazo	13,07	4,58	-	-	-	-	-	-	-	-
riñón	2,99	0,71	-	-	-	-	-	-	-	-
sangre	0,68	0,28	-	-	-	-	-	-	-	-
úvea	17,43	4,63	19,18	5,76	26,81	10,20	11,54	4,32	9,55	2,12

Tabla 7: Biodistribución de compuesto 26 (dosis = 0,47 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
B 16	14,78	4,81	16,13	2,94	9,90	3,76	7,06	1,97	4,54	2,10
lc	105,55	95,85	72,05	50,76	95,86	47,28	3,19	2,13	-	-
Sc	24,46	10,07	17,98	5,70	8,62	1,67	2,32	2,90	-	-
hígado	13,08	1,74	7,15	1,67	3,38	0,77	-	-	-	-
(continuación)										
músculo	0,55	-	-	-	-	-	-	-	-	-
páncreas	6,17	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pulmones	5,16	2,07	3,74	0,31	-	-	-	-	-	-
bazo	11,51	7,04	-	-	14,97	2,44	-	-	-	-
riñón	6,90	1,09	4,57	0,00	-	-	-	-	-	-
sangre	3,31	1,68	1,33	0,26	-	-	-	-	-	-
tiroides			63,44	47,68	34,17	38,00	142,88	1,28	174,73	87,84
úvea	12,87	3,92	24,40	17,72	10,09	2,69	10,44		7,26	1,59
GB	-	-	160,60	26,81	38,11	-	-	-	-	-

Tabla 8: Biodistribución de compuesto 31 (dosis = 1,47 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar								
B 16	19,63	8,99	25,35	9,58	17,21	4,64	12,13	5,18	5,93	1,68
cerebro	1,96	0,42	0,83	0,32	0,37	0,16	-	-	-	-
lc	15,78	17,68	20,65	11,13	23,36	10,68	1,45	-	-	-
Sc	48,03	19,55	34,72	14,30	65,36	19,81	2,33	0,27	-	-
hígado	10,92	1,52	8,89	1,74	7,11	1,48	2,25	0,77	1,23	0,45
músculo	1,79	0,22	1,14	0,37	0,95	0,21	-	-	-	-
páncreas	9,80	0,82	6,17	1,34	-	-	-	-	-	-
pulmones	9,41	1,43	5,58	0,72	5,32	0,89	0,53	-	-	-
bazo	11,56	2,59	10,63	6,37	7,60	2,79	2,66	0,28	1,85	0,24
riñón	11,82	2,14	12,59	4,08	7,60	1,84	0,34	-	-	-
sangre	7,01	0,82	5,57	0,98	5,91	0,78	-	-	-	-
úvea	32,71	14,88	33,10	8,22	36,62	10,60	22,27	4,72	18,30	6,97

Tabla 9: Biodistribución de compuesto 35 (dosis = 0,56 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar								
B 16	4,69	1,23	4,05	0,78	5,81	1,94	2,74	1,08	2,35	0,75
cerebro	0,07	0,08	-	-	0,08	0,14	0,04	0,07	0,10	0,12
lc	52,94	54,99	90,12	66,99	61,06	37,95	1,62	0,79	0,70	0,29
Sc	12,74	7,63	9,93	3,52	22,27	25,17	0,13	0,15	-	-
hígado	5,16	0,72	1,84	0,78	0,32	0,29	0,07	0,08	-	-
músculo	0,92	0,32	0,13	0,00	0,01	0,02	-	-	-	-
páncreas	5,74	1,32	0,96	0,02	1,08	0,00	-	-	-	-
pulmones	2,06	0,44	0,88	0,46	0,15	0,15	0,04	0,09	-	-
bazo	1,24	0,37	0,28	0,28	0,26	0,30	0,15	0,00	-	-
riñón	2,80	0,56	0,80	0,52	0,20	0,20	0,03	0,07	-	-
sangre	0,42	0,14	0,23	0,22	0,17	0,22	0,22	0,36	-	-
tiroides			4,33	0,00	8,55	2,96	5,09	2,72	9,83	1,77
úvea	5,12	0,61	5,66	1,9	5,18	1,56	3,5	1,42	6,79	4,16

Tabla 10: Biodistribución de compuesto 39 (dosis = 3,63 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar						
B16	7,27	2,43	7,12	5,45	7,92	2,17	7,05	2,42	3,13	1,92
cerebro	0,30	0,05	0,09	-	-	-	-	-	-	-
lc	42,97	59,32	68,64	52,65	29,16	11,21	1,70	0,46	-	-
Sc	23,01	17,75	19,05	7,60	28,44	20,08	0,75	0,29	-	-
hígado	3,86	0,28	2,02	0,37	1,54	0,44	0,43	-	-	-
músculo	0,74	0,17	0,43	0,14	-	-	-	-	-	-
páncreas	2,39	0,31	-	-	-	-	-	-	-	-
pulmones	3,68	0,28	2,76	0,41	2,05	0,55	-	-	-	-
bazo	2,83	0,25	-	-	-	-	-	-	1,62	1,43
riñón	4,62	0,47	2,66	0,35	2,11	0,47	-	-	-	-
sangre	2,15	0,23	2,65	0,19	3,17	0,43	-	-	-	-
tiroides	16,89	2,66	35,71	6,74	48,93	38,15	88,65	66,65	132,79	-
úvea	18,08	6,80	13,87	4,59	18,02	4,89	14,55	5,32	9,73	1,39

Tabla 11: Biodistribución de compuesto 46 (dosis = 1,17 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar								
B 16	17,00	11,06	27,68	7,01	40,70	7,76	21,67	10,77	12,45	1,61
cerebro	2,34	0,46	1,03	0,18	-	-	-	-	-	-
lc	15,22	9,50	14,63	3,88	17,45	8,05	-	-	-	-
Sc	24,33	6,48	20,33	5,19	21,09	6,85	-	-	2,23	0,38
hígado	13,18	1,33	8,87	1,11	7,53	1,40	1,49	0,18	-	-
BM	4,58	0,90	-	-	-	-	-	-	-	-
músculo	2,04	0,37	0,86	0,22	0,87	0,23	-	-	-	-
páncreas	7,60	0,76	-	-	-	-	-	-	-	-
pulmones	7,83	0,59	5,68	1,05	4,46	0,60	-	-	-	-
bazo	14,21	14,32	4,69	-	-	-	-	-	-	-
riñón	16,46	2,98	9,30	3,31	7,69	0,80	-	-	-	-
sangre	3,45	0,44	2,91	0,33	3,09	0,52	-	-	-	-
tiroides	-	-	39,76	23,47	83,77	26,14	94,22	27,48	-	-
úvea	33,82	3,47	24,79	6,78	32,30	6,52	32,44	5,98	25,26	8,38
GB	-	-	-	-	33,38	7,70	-	-	-	-

Tabla 12: Biodistribución de compuesto 49 (dosis = 1,09 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
B 16	19,07	1,29	20,34	8,64	27,38	9,38	18,28	6,20	10,86	3,32
cerebro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
lc	24,45	11,24	23,54	8,25	26,72	9,87	1,21	0,22	-	-
Sc	25,53	12,50	24,89	9,33	22,21	9,54	2,16	0,44	-	-
hígado	13,79	1,37	7,77	0,67	3,89	0,72	-	-	-	-
músculo	2,00	0,51	1,41	0,38	0,45	0,36	-	-	-	-
páncreas	21,47	4,78	9,71	0,94	-	-	-	-	-	-
pulmones	8,33	1,07	6,88	1,23	3,34	0,56	-	-	-	-
bazo	18,88	7,30	16,71	15,26	-	-	-	-	-	-
riñón	18,29	3,49	13,10	2,90	7,98	1,65	-	-	-	-
sangre	3,31	0,52	3,47	0,46	2,50	-	-	-	-	-
tiroides	28,75	-	125,51	113,55	16,38	-	-	-	53,26	-
úvea	21,04	4,02	31,76	6,25	28,78	8,39	19,22	5,28	19,78	5,33
GB	-	-	50,82	14,16	55,80	3,92	-	-	-	-

Tabla 13: Biodistribución de compuesto **84** (dosis = 1,60 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar								
B 16	12,64	2,85	21,05	8,81	26,27	8,64	27,45	8,26	17,49	2,67
cerebro	1,61	0,25	1,20	0,28	0,77	0,23	0,15	0,12	-	-
lc	22,68	19,59	27,80	10,94	32,99	8,82	5,16	2,77	0,31	-
Sc	23,12	5,13	13,44	3,07	24,42	4,89	3,13	1,34	-	-
hígado	14,00	2,78	9,33	0,62	7,37	0,67	1,23	0,18	0,59	0,19
músculo	7,51	0,86	5,84	1,33	4,61	0,92	1,27	1,37	-	-
páncreas	18,67	3,31	23,73	7,93	23,46	4,68	19,96	6,32	16,83	8,20
pulmones	1,87	0,37	1,39	0,19	0,92	0,16	0,22	-	-	-
bazo	8,69	0,64	6,66	1,05	5,14	0,70	-	-	-	-
riñón	23,94	2,76	13,99	2,72	9,99	1,47	0,68	0,09	-	-
sangre	13,91	1,42	9,95	0,62	7,24	0,90	0,71	0,32	-	-
tiroides	17,60	2,28	12,97	1,99	8,95	1,38	0,65	0,38	-	-
úvea	12,88	5,29	16,32	3,71	36,25	8,52	76,78	44,05	14,93	2,68
GB	15,23	12,36	16,85	6,21	19,51	2,08	27,54	7,08	26,42	4,21

Tabla 14: Biodistribución de compuesto 102 (dosis = 1,11 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar						
B 16	18,81	5,94	21,41	4,96	23,62	7,65	13,82	2,53	6,99	2,89
cerebro	1,05	0,44	0,50	0,22	0,38	0,13	-	-	-	-
lc	155,76	134,50	77,08	125,04	109,20	64,67	4,65	1,93	-	-
Sc	87,29	55,99	51,74	23,04	60,55	3,62	3,47	1,84	-	-
hígado	17,89	1,82	11,30	1,38	7,64	1,19	1,07	0,19	-	-
músculos	2,34	0,49	1,34	0,53	1,36	0,60	-	-	-	-
páncreas	11,71	2,62	6,70	1,33	2,36	0,72	-	-	-	-
pulmones	9,62	1,69	6,83	0,97	6,22	1,23	-	-	-	-
bazo	21,63	4,57	16,03	11,52	6,20	0,59	-	-	-	-
riñón	16,80	2,96	8,22	1,09	6,36	1,59	-	-	-	-
sangre	4,07	0,86	5,37	0,72	6,46	1,90	-	-	-	-
tiroides	21,91	13,58	23,93	-	194,64	-	254,61	-	82,10	4,64
úvea	20,00	6,56	20,14	4,52	16,16	4,88	14,44	3,12	16,59	5,35
GB	281,34	63,99	150,10	55,85	381,20	-	-	-	-	-

Tabla 15: Biodistribución de compuesto 111 (dosis = 1,54 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar								
B 16	4,78	0,64	3,98	1,16	4,57	0,70	2,77	1,16	1,67	1,06
Cerebro	0,28	0,15	0,27	-	0,11	0,08	-	-	-	-
lc	23,92	19,42	30,20	9,86	28,54	11,25	1,83	0,80	0,75	-
Sc	10,16	4,07	9,56	2,96	6,06	3,06	0,73	0,27	-	-
Hígado	5,38	1,12	3,62	0,80	2,16	0,19	0,48	0,21	0,42	0,10
músculos	0,30	0,07	-	-	-	-	-	-	-	-
páncreas	1,38	0,65	0,70	0,22	-	-	-	-	-	-
pulmones	1,70	0,48	0,88	0,17	0,59	0,02	-	-	-	-
bazo	3,11	0,97	1,29	0,39	0,87	0,27	-	-	-	-
riñón	3,07	0,64	1,27	0,19	0,77	0,15	-	-	-	-
sangre	0,75	0,15	0,54	0,21	0,42	0,09	-	-	-	-
tiroides	21,00	15,49	-	-	-	-	40,73	45,83	38,07	76,44
úvea	3,83	0,62	4,69	3,01	3,51	0,60	3,45	1,87	1,96	1,14
GB	43,71	-	-	-	12,79	-	-	-	-	-

Tabla 16: Biodistribución de compuesto 129 (dosis = 2,04 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
B 16	0,95	0,43	1,55	0,11	1,25	0,29	1,19	0,25	1,05	0,39
cerebro	0,12	0,15	0,03	-	-	-	-	-	-	-
lc	43,18	34,20	57,76	45,94	68,46	45,27	2,82	1,02	-	-
Sc	10,52	6,03	3,49	0,88	3,85	2,19	1,17	0,51	0,89	-
hígado	8,88	1,04	4,96	0,50	4,95	0,35	1,53	0,31	1,11	0,08
músculos	0,84	0,24	0,48	0,12	0,44	0,14	-	-	-	-
páncreas	3,06	0,19	2,50	-	2,96	1,14	-	-	-	-
pulmones	3,43	0,29	2,91	0,29	2,47	0,31	0,69	0,03	-	-
bazo	6,28	0,96	7,36	5,03	4,12	0,52	1,65	0,29	0,66	-
riñón	13,82	4,09	8,65	3,11	9,85	4,55	3,57	2,06	0,47	0,24
sangre	0,53	0,12	0,24	0,05	0,24	0,05	-	-	-	-
tiroides	-	-	-	-	34,81	19,33	3,00	-	7,65	-
úvea	1,80	0,51	1,45	-	1,44	0,40	1,45	0,33	2,09	0,64
GB	20,19		44,60	11,20	166,43	162,30	-	-	-	-

Tabla 17: Biodistribución de compuesto 142 (dosis = 1,50 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
B 16	23,22	4,26	13,87	2,71	11,42	3,02	8,37	2,08	3,31	1,02
cerebro	0,35	0,05	-	-	-	-	-	-	-	-
lc	32,83	29,89	47,65	29,30	43,48	20,11	0,82	-	-	-
Sc	17,58	5,69	9,76	3,78	9,17	2,81	0,62	-	2,13	-
hígado	3,92	0,83	2,27	0,25	1,49	0,31	-	-	-	-
músculo	0,86	0,15	0,43	0,20	0,24	0,07	-	-	-	-
páncreas	1,78	0,09	-	-	-	-	-	-	-	-
pulmones	2,36	0,31	1,87	0,28	1,26	0,12	-	-	-	-
bazo	5,38	5,84	0,93	-	-	-	-	-	-	-
riñón	4,01	1,78	1,51	0,20	1,20	0,07	-	-	-	-
sangre	2,21	0,31	1,88	0,21	1,36	0,06	-	-	-	-
tiroides	20,16	14,46	41,44	5,23	56,95	50,29	115,66	60,68	-	-
úvea	24,1	3,35	20,30	2,36	13,15	5,74	10,00	5,91	13,06	7,12
GB	-	-	41,51	20,52	28,67	10,68	-	-	-	-

Tabla 18: Biodistribución de compuesto **144** (dosis = 1,09 MBq)

	1H		3H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar						
B 16	14,69	3,82	44,92	8,05	37,46	9,04	24,02	7,83
cerebro	0,75	0,12	0,46	0,10	-	-	-	-
lc	27,28	10,15	29,12	15,08	-	-	-	-
Sc	24,11	9,79	34,86	19,88	-	-	-	-
hígado	12,84	0,70	7,84	0,76	-	-	-	-
músculo	-	-	0,79	0,10	-	-	-	-
páncreas	23,88	2,52	13,06	4,65	-	-	-	-
pulmones	5,81	0,62	4,91	0,71	-	-	-	-
bazo	18,70	12,36	6,08	0,96	-	-	-	-
riñón	24,42	1,80	17,73	5,71	-	-	-	-
sangre	1,85	0,18	1,61	0,30	-	-	-	-
tiroides	-	-	60,78	-	44,74	-	-	-
úvea	28,75	15,47	41,75	14,40	32,62	7,44	23,28	9,66
GB	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 19: Biodistribución de compuesto **151** (dosis = 2,1 MBq)

	1H		3H		6H		24H		72H	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
B 16	20,96	2,45	23,65	2,08	27,70	6,08	11,47	3,67	6,26	2,18
cerebro	1,79	0,07	0,44	0,11	-	-	-	-	-	-
lc	56,33	51,00	52,72	34,17	52,58	28,94	2,30	1,57	-	-
Sc	11,25	3,96	14,52	6,14	16,09	7,94	2,95	1,28	-	-
hígado	10,94	1,15	5,83	0,44	4,04	0,73	1,44	0,18	-	-
músculo	1,27	0,30	0,45	0,11	0,42	-	-	-	-	-
páncreas	6,63	1,40	1,53	0,05	-	-	-	-	-	-
pulmones	8,77	2,62	2,84	0,46	1,40	0,17	-	-	-	-
bazo	14,02	7,40	13,84	8,93	18,88	3,12	-	-	-	-
riñón	9,45	1,53	3,42	0,52	1,55	0,22	-	-	-	-
sangre	3,92	0,60	1,39	0,38	-	-	-	-	-	-
tiroides	-	-	8,63	-	54,71	21,06	214,42	-	12,74	4,09
úvea	14,19	2,86	17,49	3,09	14,74	5,73	11,64	3,34	11,19	4,07
GB	-	-	107,29	41,74	-	-	-	-	-	-

5 Varias moléculas muestran concentraciones tumorales elevadas que son mucho mayores que las de *N*-(2-dietilaminoetil)-4-yodobenzamida (BZA), el compuesto de referencia ya mencionado anteriormente. Estos valores son particularmente elevados para los compuestos 26, 31, 46, 49, 84, 102, 144 y 151, siendo este el caso de la primera hora con concentraciones respectivas de 14,8, 19,6, 17, 19,1, 12,6, 18,8, 14,7 y 21% de la dosis inyectada por gramo de tumor (1D/g), mientras que, para BZA, este valor es 9,5% 1D/g.

10 Estas concentraciones tumorales son mucho mayores en comparación con los otros órganos, y reflejan una afinidad específica por el melanoma, en particular con respecto a los órganos que son potencialmente el sitio de metástasis. Estos datos se ilustran en la Figura 1 respectivamente a 3 horas (A) y a 72 horas (B) tras la administración de 10 compuestos 21, 26, 31, 46, 49, 84, 102, 142, 144 y 151, en comparación con ¹²⁵I-BZA.

15 Por ejemplo, el compuesto 21 muestra un nuevo comportamiento ya que, mientras que su concentración tumoral es ligeramente menor que la de BZA, la concentración es particularmente específica (Tabla 6 dada más arriba, Figura 1). El producto desaparece muy rápidamente de los órganos que no son dianas, lo que está a favor de su uso en el diagnóstico por la imagen, siendo este el caso incluso dentro de un corto período de tiempo tras la inyección. El compuesto 142 también es digno de destacar en esta aplicación, con una concentración tumoral muy elevada desde una hora.

Además, los compuestos 26, 31, 46, 49, 84, 102, 144 y 151 son retenidos en el tumor con la persistencia más elevada, con concentraciones, a 72 horas, respectivamente 6, 8, 16, 14, 22, 9, 31 y 8 veces mayores que con BZA (Figura 1B).

20 **Ejemplo 38: Eliminación de las moléculas**

Para este estudio, los dos ratones monitorizados hasta 72 horas se mantienen en jaulas metabólicas a fin de recoger la orina y heces para contar y determinar las excreciones culinarias y fecales acumulativas (Tabla 20).

Tabla 20: Eliminación urinaria y fecal 0-72 horas

	Orina	Heces	Total
BZA	83,1%	4,8%	87,9%
3	43,7%	26,7%	70,6%
7	67,3%	5,3%	72,6%
10	21,5%	61,7%	83,2%
13	52,6%	46,7%	99,3%
16	52,6%	24,0%	76,6%
21	36,8%	43,5%	80,3%
26	17,1%	40,7%	57,8%
31	80,7%	11,4%	91,2%
35	23,8%	69,2%	93,0%
39	49,9%	21,2%	71,1%
46	70,2%	18,0%	88,2%
49	67,2%	19,9%	87,1%
84	10,4%	38,4%	48,8%
102	52,8%	46,1%	98,9%
111	9,5%	23,2%	31,7%
129	4,20%	33,2%	37,4%

	Orina	Heces	Total
142	68,9%	29,4%	98,3%
144	45,7%	34,8%	80,5%
151	5,8%	61%	66,8%

5 La eliminación del cuerpo de los compuestos estudiados es muy dispar primero en términos de cinética. Se encuentra aquí, para algunas moléculas, las cinéticas de eliminación están terminadas a las 72 horas (por ejemplo: compuesto 13 o compuesto 102). Si, para la mayoría de los compuestos, se observa eliminación significativa a 72 horas (>70%), se midió una menor eliminación en el caso de las moléculas 26, 84, 111 y 129. Este hecho, para el compuesto 84, está de acuerdo con la fuerte retención tumoral demostrada.

10 Además, en términos de ruta de eliminación, también existe una gran disparidad según los compuestos. Algunos muestran, como BZA, eliminación predominantemente en la orina. Este es el caso más particularmente de los compuestos 7, 31 y 46. Las dos rutas son aproximadamente equivalentes para 13 y 102. Por otro lado, la eliminación mediante la ruta fecal predomina para los compuestos 10, 35 ó 151 y para el compuesto 84, que es el que se elimina más lentamente.

Ejemplo 39: Dosimetría

15 Se evaluaron los parámetros de dosimetría con respecto al tumor, a partir del dato experimental de biodistribución de cada molécula, usando el programa MIRD y extrapolado al caso de uso de las moléculas marcadas con ¹³¹I. Los resultados dados en la Tabla 21 a continuación muestran para varios nuevos compuestos, debido a sus cinéticas, una potencialidad incrementada con respecto a BZA en términos de dosis suministrada al tumor, y en particular con los compuestos 26, 31, 46, 49, 84, 102 y 151 (X 3, 3,7, 4,9, 5,8, 8,4, 3,9 y 3,7 respectivamente).

Tabla 21

	Periodo biológico horas	Periodo efectivo horas	Dosis absorbida cGy/ μ Ci inyectado
BZA	19,6	17,8	1,00
3	24,0	21,4	1,63
7	19,0	17,3	1,58
10	20,1	18,2	0,89
13	26,7	23,5	1,72
16	7,8	7,5	0,13
21	52,6	41,3	1,38
26	42,9	35,1	3,05
31	38,0	31,8	3,67
35	66,3	49,4	1,36
39	56,3	43,6	1,86
46	66,1	49,3	4,93
49	69,7	51,2	5,75
84	268,9	112,5	8,37
102	43,3	35,4	3,91
111	nd	nd	nd
129	162,3	88,3	0,49

	Periodo biológico horas	Periodo efectivo horas	Dosis absorbida cGy/ μ Ci inyectado
142	30,2	26,1	3,56
144	nd	nd	nd
151	35,5	30,0	3,70
nd = no determinado			

Ejemplo 40: Eficacia antitumoral

37.1. Eficacia antitumoral del compuesto 31 mediante administración sistémica tras el marcado con 131 I:

5 El estudio se refiere a 20 ratones C57B16 que poseen un melanoma injertado subcutáneamente mediante inyección de 50000 células B16 F0 (0,1 ml). En el 17^o día, los animales se pesaron, y los tumores se midieron en dos dimensiones (L, 1), expresándose el volumen tumoral mediante $L \times L^2 \times 1/2$. En el 18^o día (D18), los ratones se dividieron en dos grupos, el compuesto marcado [131 I]-31 con una actividad específica elevada se administró mediante la vía i.v. (37 MBq; 0,2 ml) a 10 ratones, y 10 constituyen el lote de control. La monitorización de los animales se llevó a cabo con todas las medidas de radioprotección necesarias y en particular la eliminación de la cama contaminada, los animales se pesaron y los tumores se midieron cada dos días. Teniendo en cuenta el volumen de los tumores y las consideraciones éticas, los animales supervivientes fueron eutanasiados en el 20^o día tras la inyección, es decir, 38 días tras el injerto del tumor. El crecimiento tumoral se ralentizó notablemente en los animales tratados, y la diferencia de los controles, significativa a partir del 6^o día después de la administración única, persiste durante todo el estudio. La evaluación de la eficacia de la administración i.v. de [131 I]-31 sobre el crecimiento tumoral de ratones C57BL6 que habían recibido un injerto subcutáneo de melanoma B16 18 días antes del tratamiento se representa en la Figura 2. Los tiempos en la abscisa se dan con respecto al día de inoculación de los tumores y con respecto al día de tratamiento. En estas condiciones, no se demostró una diferencia significativa con respecto a la mediana de supervivencia.

37.2. Eficacia antitumoral del compuesto 46 mediante administración sistémica tras el marcado con 131 I:

20 Administrado con respecto al mismo modelo, en dos dosis de 18,5 MBq respectivamente 6 y 10 días tras la inducción de los tumores, es decir, con respecto a lesiones que están menos desarrolladas, el crecimiento está claramente ralentizado. La evaluación de la eficacia de una administración i.v. de [131 I]-46 sobre el crecimiento tumoral de ratones C57BL6 que habían recibido un injerto subcutáneo de melanoma B16 se representa en la Figura 3. Los tiempos en la abscisa se dan con respecto al día de inoculación de los tumores y con respecto al primer día de tratamiento. En estas condiciones, la mediana de supervivencia es prolongada y cambia desde 32 días para los animales del control a 39 días para los animales tratados. Este experimento se repitió según el mismo protocolo, y se obtuvieron resultados completamente superponibles. Incuestionablemente, se demuestra definitivamente la eficacia del tratamiento, y debería hacerse claro mediante otros modelos y protocolos.

Ejemplo 41: Determinación de la citotoxicidad de los compuestos de la invención

30 Los compuestos de la invención han formado el objeto de un estudio de citotoxicidad sobre melanoma murino (B16 F₀), melanoma humano (M4Beu) y estirpes celulares fibroblásticas humanas en comparación con DACA y con amsacrina, según el ensayo de Hoechst.

35 Protocolo experimental: los fibroblastos humanos se adquirieron de Biopredic International (Rennes, Francia). La estirpe de melanoma M4Beu se origina del laboratorio de Dr. J. F. Doré (INSERM, Unit 218, Lyons, Francia). Las líneas de B16 Fo, M4Beu y fibroblastos se cultivan en placas de 75 cm² que comprenden 12 ml de medio esencial de Eagle con sales de Earle y Glutamax (Gibco-BRL, Paisley, Escocia) suplementado con 10% de suero fetal de ternera, una disolución de vitaminas a 1X (Gibco), 1 mM de piruvato sódico (Gibco), una disolución de aminoácidos no esenciales a 1X (Gibco) y 4 μ g/ml de gentamicina (antibiótico).

Las células se mantienen a 37°C en una incubadora en una atmósfera que comprende 5% de CO₂.

40 Las células (5×10^3) en 150 μ l de medio de cultivo se inoculan en placas de 96 pocillos (Nuncclon™, Nunc, Roskilde, Dinamarca). Las placas se incuban durante 16 horas (adhesión de las células) antes de su tratamiento. Las disoluciones madre (200 X) se preparan con DMSO y después se almacenan a -20°C. Subsiguientemente se añaden a los diversos pocillos (teniendo en cuenta las diferentes diluciones) 50 μ l de una disolución que comprende disolución madre y medio de cultivo. Cada ensayo se lleva a cabo por triplicado.

45 Tras incubar durante 48 horas, las placas se vuelcan sobre un papel absorbente y después se congelan a -80°C. La cantidad de ADN celular se mide subsiguientemente mediante el ensayo de Hoechst. Las placas se descongelan

entonces a temperatura ambiente durante 10 minutos. Subsiguientemente se añaden 100 μ l de una disolución al 0,01% (p/v) de SDS (dodecilsulfato de sodio) en agua destilada estéril usando un dispensador de microvolumen. Las placas (96 pocillos) se incuban con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y entonces se congelan a -80°C durante una hora. Las placas se descongelan subsiguientemente a temperatura ambiente durante 20 minutos.

- 5 Subsiguientemente se añaden 100 μ l de una disolución de Hoechst 33 342 (30 μ g/ml) en TNE 2X (10 mM de tris-HCl, 1 mM de EDTA, 2 M de NaCl, pH = 7,4). Las placas se incuban entonces durante una hora a temperatura ambiente, con agitación y con exclusión de la luz. La fluorescencia obtenida se mide usando un Fluoroskan de 96 pocillos a la longitud de onda de excitación a 360 nm y longitud de onda de omisión a 460 nm. En estas condiciones, la fluorescencia es proporcional a la biomasa celular en cada pocillo. El porcentaje de supervivencia se define mediante la fluorescencia en cada pocillo (tratado) con respecto a la fluorescencia de los pocillos del control (libres de fármaco), restándose los blancos (pocillos libres de fármaco y libres de células).
- 10

Los valores IC₅₀ (μ M) para los compuestos de la invención se resumen en la siguiente Tabla 22, en comparación con DACA y con amsacrina.

Tabla 22

Compuesto	M4Beu	B 16	Fibroblasto
DACA	1,8	0,19	7,1
amsacrina	0,40	0,035	2,0
55	4,3	2,0	2,7
60	3,7	1,5	1,9
65	30	13	56
69	4,1	3,0	3,7
78	3,6	1,7	2,8
84	4,1	3,6	3,2
87	3,5	5,1	9,5
91	2,4	1,1	2,2
95	2,3	0,28	1,8
98	44	23	nd
102	0,79	0,44	0,71
107	3,5	2,1	2,2
111	3,9	2,2	3,3
115	3,1	1,2	3,0
120	28	9,5	nd
122	5,6	21	3,9
125	2,0	1,0	2,0
127	2,3	0,45	0,78
129	0,68	1,0	0,91
137	2,4	1,0	1,4
151	3,6	3,6	2,7
nd = no determinado			

Excepto para el compuesto 65, los derivados de acridona 55 a 87 muestran una toxicidad media del orden de 3 μM sin especificidad obvia por las células de melanoma.

En el caso de los análogos yodados de DACA 91-122, el compuesto 102, con una mayor actividad que el compuesto progenitor con respecto a las diversas estirpes celulares estudiadas, muestra un perfil digno de mención.

- 5 Entre las estructuras de tipo amsacrina 125 a 137, es el compuesto 129 el que exhibe la mejor eficacia con respecto a las células humanas M4Beu, próxima a los valores obtenidos para amsacrina.

Finalmente, para el derivado fenacínico 151, se observaron actividades similares a las de DACA.

Ejemplo 42: Estudio *in vitro* de los efectos quimioterapéuticos y radioterapéuticos de los compuestos 84, 102 y 151:

- 10 Se llevó a cabo un estudio *in vitro* a fin de evaluar el concepto de radioterapia mediante irradiación del electrón Auger (^{125}I) y para estudiar los efectos quimioterapéuticos de los compuestos 84, 102 y 151. Está implicada la técnica de formación de colonias, es decir, el crecimiento de colonias de clones a partir de células tumorales (células de melanoma murino B16 F₀) inoculadas a una baja concentración. Este método hace posible visualizar las propiedades citotóxicas y citostáticas de los compuestos estudiados. El estudio se llevó a cabo en tres partes:

- 15 1/ determinación de los efectos/intervalos de dosis del compuesto frío
- 2/ determinación de los efectos/intervalo de dosis del compuesto marcado con yodo-125 con una actividad específica elevada (HSA) en comparación con Na^{125}I (sin efecto en estas condiciones)
- 3/ estudio de la actividad global de una dosis moderadamente activa de producto frío en combinación con un intervalo de dosis radiotóxicas del mismo producto marcado con yodo-125.

- 20 El experimento se llevó a cabo en placas de 6 pocillos en las que se inocularon 200 células en 2 ml de medio DMEM. Después de 20 horas, el medio se retiró y se sustituyó por 2 ml de medio que comprende el compuesto marcado a la concentración deseada. Este estudio se llevó a cabo en comparación con pocillos de control que comprenden medio DMEM solo. Después de 48 horas de contacto, el medio se retiró y se añadieron 2 ml de medio DMEM. Las placas se incubaron durante 8 días, y después se retiró el medio. Los pocillos se aclararon con PBS, y se añadió metanol durante 3 minutos. Una vez adheridas, las células se colorearon con violeta de cristal con un tiempo de contacto de 3 minutos. Subsiguientemente, las colonias que comprenden más de 50 células se contaron usando un contador dedicado. El crecimiento de las colonias de células tratadas se cuantificó en comparación con los controles. La actividad del producto se expresa mediante un porcentaje de inhibición:

$$100 - [(\text{número de colonias tratadas})/(\text{número de colonias de control})] \times 100$$

- 30 Los resultados obtenidos se resumen en las siguientes Tablas 23 a 31:

Tabla 23 (Efectos quimioterapéuticos solos)

Concentration compuesto frío 84	47 nM	187,5 nM	750 nM	3,0 mM
% de inhibición	8	11	25	100

Tabla 24 (Efectos radioterapéuticos solos)

Actividad del compuesto [^{125}I]- 84	1,5 kBq	6 kBq	12 kBq	24 kBq	48 kBq
Concentración del compuesto [^{125}I]- 84	9,31 pM	37,23 pM	74,5 pM	148,9 pM	297,8 pM
% de inhibición	4,5	12,4	29	30	69

- 35 Tabla 25 (Efectos radioterapéuticos y quimioterapéuticos)

Actividad del compuesto [^{125}I]- 84	0	1,5 kBq	6 kBq	12 kBq	24 kBq	48 kBq
Efecto acumulativo* (% de inhib.)	17,3	18,3	22	40,3	54	88
*Efecto acumulativo: compuesto frío 84 a la dosis de 0,75 μM con [^{125}I]- 84 marcado con una actividad específica elevada.						

Tabla 26 (Efectos quimioterapéuticos solos)

Concentración del compuesto frío 102	3,125 nM	6,25 nM	12,5 nM	25 nM	50 nM
% de inhibición	9,5	21	40,5	78,5	89,9

Tabla 27 (Efectos radioterapéuticos solos)

Actividad del compuesto [¹²⁵ I]- 102	1,39 kBq	2,78 kBq	5,55 kBq	11,1 kBq	16,7 kBq	22,2 kBq
Concentración del compuesto [¹²⁵ I]- 102	8,625 pM	17,25 pM	34,5 pM	69 pM	103,5 pM	138 pM
% de inhibición	11	14,3	40,3	65,5	79	96,1

5

Tabla 28 (Efectos radioterapéuticos y quimioterapéuticos)

Actividad del compuesto [¹²⁵ I]- 102	0	1,39 kBq	2,78 MBq	5,55 kBq	11,1 kBq	16,7 kBq
Efecto acumulativo* (% de inhib.)	18,3	30	37,5	59,5	76,5	89

*Efecto acumulativo: compuesto frío **102** a una dosis de 6,25 nM con [¹²⁵I]-102 marcado con una actividad específica elevada.

Tabla 29 (Efectos quimioterapéuticos solos)

Concentración del compuesto frío 151	2 μM	4 μM	6 μM	8 μM	10 μM
% de inhibición	21	74	87	97	100

Tabla 30 (Efectos radioterapéuticos solos)

Actividad del compuesto [¹²⁵ I]- 151	1,5 kBq	3 kBq	6 kBq	12 kBq	24 kBq	48 kBq	96 kBq
Concentración del compuesto [¹²⁵ I]- 151	9,31 pM	18,6 pM	37,2 pM	74,5 pM	148,9 pM	297,8 pM	595,6 pM
% de inhibición	7	21	25	28	36	45	74

10

Tabla 31 (Efectos radioterapéuticos y quimioterapéuticos)

Actividad del compuesto [¹²⁵ I]- 151	0	1,5 kBq	3 kBq	6 kBq	12 kBq	24kBq	48 kBq	96 kBq
Efecto acumulativo* (% de inhib.)	19	28	29	32	39	40	49	82

*Efecto acumulativo: compuesto frío **151** a la dosis de 2 μM con [¹²⁵I]-**151** marcado con una actividad específica elevada.

15

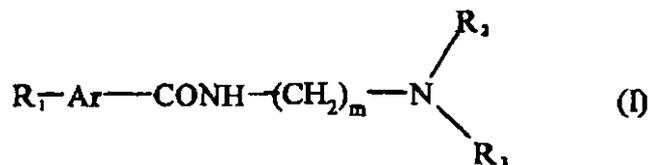
Se llevó a cabo un estudio de dosis/efecto sobre los compuestos 84, 102 y 151, por un lado con los productos fríos y, por otro lado, con los productos marcados con una actividad específica elevada (Tablas 23 y 24, 26 y 27, y 29 y 30). Es manifiesto que, con respecto al modelo de estudio, que tiene en cuenta la inhibición del crecimiento, la actividad del compuesto frío 102 es mucho mayor en comparación con los derivados 84 y 151, con una diferencia más notable que la observada durante el estudio de citotoxicidad aguda (de 15 a 40X). Para el grupo de los compuestos marcados con una HSA, la actividad observada está claramente relacionada con un mecanismo de radiotoxicidad, ya que los intervalos de concentraciones difieren en un factor de entre 300 y 10⁵.

La tercera parte del estudio *in vitro*, en el que una dosis específica con un efecto inhibitor de aproximadamente 20% se combina con concentraciones crecientes de compuesto marcado con una HSA, muestra claramente que los efectos son aditivos (Tablas 25, 28 y 31).

- 5 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición radiofarmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) en la que R_2 y R_3 representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo (C_1-C_6) o un grupo alqueno (C_1-C_6), o de fórmulas (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq) o (Ir) o un compuesto de fórmula (II) que comprende un radionúclido según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 La composición radiofarmacéutica mencionada comprende ventajosamente una cantidad eficaz de tal compuesto de fórmula (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq) o (Ir), o de un compuesto de fórmula (II) que comprende un radionúclido, y también uno o más excipientes. Tales excipientes se seleccionan según el tipo de formulación.
- 15 La presente invención también se refiere a un producto escogido de un compuesto marcado de fórmula (Ip), (Ir), (Ii), (In), (Ih), (Im), (Ig), (Ik), (Io) o (Iq), o un compuesto marcado de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en una composición radiofarmacéutica destinada al diagnóstico médico por la imagen, y en particular para el diagnóstico de melanomas.
- La invención también se refiere a un producto escogido de un compuesto marcado de fórmula (Ic), (If), (Ij), (Ib), (Ie), (Ia), (Id) o (I''), o a un compuesto marcado de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en una composición radiofarmacéutica destinada al tratamiento de melanomas.
- 20 Finalmente, una materia objeto de la presente invención es un método no invasivo para la determinación de la distribución tisular de células tumorales de melanomas en el cuerpo humano, que comprende las etapas de al menos una inyección de una composición radiofarmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), (I'), (I''), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq) o (Ir) o un compuesto de fórmula (II) que comprende un radionúclido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de al menos una
- 25 determinación de la concentración de la radioactividad.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que

5 R_1 representa un radionúclido,

Ar es un grupo heteroarílico,

m es un número entero que varía de 2 a 4,

10 R_2 y R_3 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_6) o un grupo alqueno (C_1-C_6), en el que el grupo heteroarilo es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, o un núcleo aromático bi- o tricíclico que comprende de 1 a 4 átomos de nitrógeno o que comprende un átomo de azufre, presentando al menos uno de los anillos 6 miembros anulares, presentando el otro anillo o anillos condensados 5 ó 6 miembros anulares, siendo posible que dicho grupo heteroarílico esté monosustituido por:

- un átomo de halógeno opcionalmente marcado,

15 - un grupo alcoxi (C_1-C_4),

- un grupo alquilo (C_1-C_4),

- un grupo oxo, o

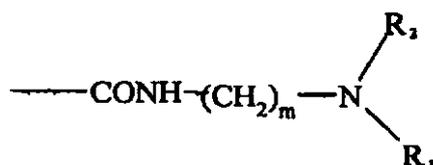
20 - un grupo anilino, el cual puede estar en sí mismo sustituido por entre 1 y 3 grupos, que se pueden seleccionar de entre un grupo alquilo (C_1-C_4) o un grupo alcoxi (C_1-C_4), un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo NHR^e , en el que R^e representa un hidrógeno, o un grupo COR^a , un grupo $COOR^a$ o un grupo SO_2R^a , en los que R^a representa un grupo arilo o un grupo alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

y en la que R_1 está enlazado con el núcleo aromático como tal, o, cuando el sustituyente del núcleo aromático es un grupo anilino, R_1 puede estar enlazado con el grupo fenilo del grupo anilino,

25 y en la que Ar se selecciona de entre un grupo piridilo, fenazinilo, naftiridinilo, indolilo, imidazopiridilo, bencimidazolilo, quinolilo, quinolonilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, benzotienilo, acridinilo o acridonilo, siendo posible que dicho grupo esté monosustituido por un grupo metilo, un grupo metoxi o un átomo de halógeno opcionalmente marcado, y un grupo acridinilo sustituido por un grupo anilino el cual puede estar en sí mismo sustituido por entre 1 y 3 grupos que se pueden seleccionar de entre un grupo alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4), un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo NHR^e , en el que R^e representa un hidrógeno, o un grupo COR^a , un grupo $COOR^a$ o un grupo SO_2R^a , en los que R^a representa un grupo arilo o un grupo alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido por un grupo oxo,

y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, para su uso en una composición radiofarmacéutica en el diagnóstico y/o el tratamiento del melanoma.

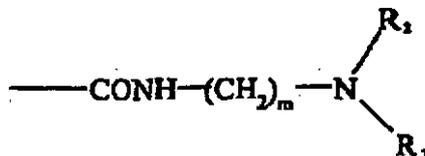
35 2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, caracterizado porque Ar es un núcleo aromático bi- o tricíclico, y el grupo R_1 está enlazado con uno de estos anillos y el grupo



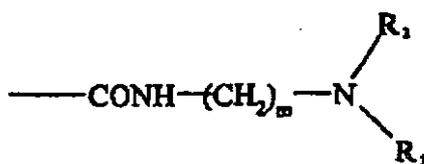
está enlazado con el otro anillo o con uno de los otros anillos que constituyen el grupo bi- o tricíclico.

3. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, alternativamente:

- el grupo R₁ está en la posición para con respecto al grupo

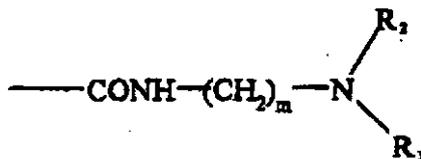


- 5 cuando Ar comprende un solo anillo, y porque el grupo R₁ está enlazado con uno de los anillos y el grupo



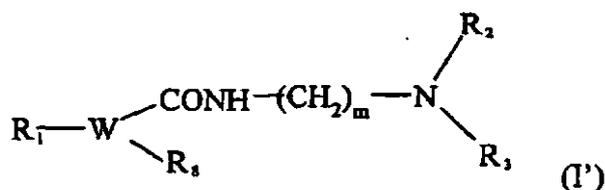
está enlazado con el otro anillo o con uno de los otros anillos cuando Ar es bi- o tricíclico, o

- 10 - Ar es un heteroarilo bi- o tricíclico, y porque R₁ está enlazado con el anillo, tomado aisladamente, que no comprende un heteroátomo o que comprende lo menos del mismo, y el grupo



está enlazado con otro anillo que comprende el mayor número de heteroátomos.

4. Compuesto de fórmula (I')



- 15 en la que

W se selecciona de entre un grupo fenazínico, imidazopiridilo, quinolilo, quinoxalinilo, acridinilo y acridonilo, siendo posible que dicho grupo acridinilo sea sustituido por un grupo anilino sustituido él mismo por tres grupos,

- 20 - representando al menos uno de los sustituyentes el grupo alcoxi (C₁-C₄),
 - siendo al menos uno de los sustituyentes seleccionado de entre un grupo NHR^c, en el que R^c representa un hidrógeno, o un grupo COR^a, un grupo COOR^a o un grupo SO₂R^a, en el que R^a representa un grupo arilo o un grupo alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido por un grupo oxo, y
 - representando el sustituyente restante un átomo de hidrógeno o de halógeno,

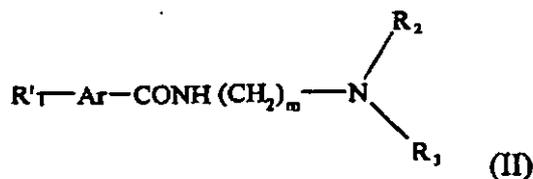
R₁, R₂, R₃ y m tienen el mismo significado que el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y

R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), un átomo de halógeno opcionalmente marcado, un grupo -SH, un grupo -OH o un grupo -NR₅R₆, en el que R₅ y R₆ pueden representar independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),

para su uso en una composición en el tratamiento del melanoma.

5. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el radionúclido es un radioisótopo seleccionado de entre ¹¹³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹⁸F, ²¹⁰At o ²¹¹At, y es en particular ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I o ¹³¹I.

6. Compuesto de fórmula (II)



- 10 en la que

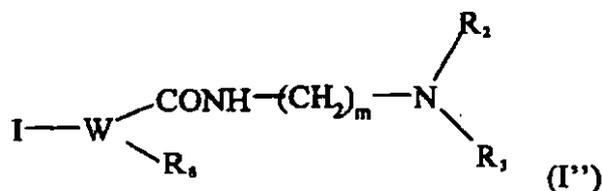
R'₁ representa un átomo de halógeno marcado,

m tiene el mismo significado que el definido en la reivindicación 1,

R₂ y R₃ representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo alqueno (C₁-C₆), y

- 15 Ar se selecciona de entre el grupo piridilo, indolilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, quinolilo, quinolonilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y benzotienilo.

7. Compuesto de fórmula (I')



en la que

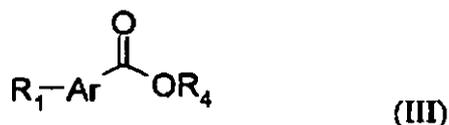
- 20 R₂, R₃ y m son tal como se definen en la reivindicación 1, R₄ y W son tal como se definen en la reivindicación 4, y siendo el átomo de yodo opcionalmente ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I o ¹³¹I.

8. Compuesto seleccionado de entre:

- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodonicotinamida;
- Hidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoindol-2-carboxamida;
- Hidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-4-yodobenzo[*b*]tiefen-2-carboxamida;
- 25 - Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodobenzimidazol-2-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida;
- Hidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-1,4-dihidro-6-yodo-4-oxoquinolin-3-carboxamida;
- 30 - Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoisoquinolin-3-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida;

- Dihidrocloruro de *N*-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinolin-2-carboxamida;
- Hidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-1-yodo-9-oxacridin-4-carboxamida;
- Hidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-2-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida;
- Hidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-3-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida;
- 5 - Hidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-5-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida;
- Hidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-6-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida;
- Hidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-7-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida;
- Hidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-9,10-dihidro-8-yodo-9-oxoacridin-4-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-1-yodoacridin-4-carboxamida;
- 10 - Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-4-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-3-yodoacridin-4-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodoacridin-4-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-6-yodoacridin-4-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodoacridin-4-carboxamida;
- 15 - Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-8-yodoacridin-4-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodoacridin-9-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2,7-diyodoacridin-9-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-5-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida;
- 20 - Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodo-9-(4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-9-(5-yodo-4-metanosulfonamido-2-metoxianilino)acridin-4-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-8-yodo-1,6-naftiridin-2-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(4-dipropilaminobutil)-6-yodoquinoxalin-2-carboxamida;
- Dihidrocloruro de *N*-(2-dietilaminoetil)-7-yodofenazin-1-carboxamida;
- 25 - y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (Iⁿ) según la reivindicación 7, o del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 6, caracterizado porque consiste en condensar un éster de fórmula (III)

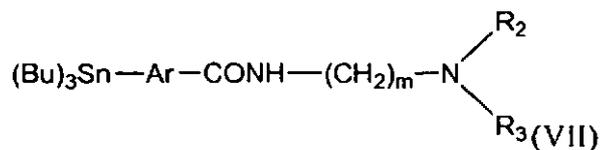


con una diamina de fórmula (IV)



en la que R_2 y R_3 , m y R_1 son tal como se definen en la reivindicación 1 y R_4 representa un grupo alquilo (C_1-C_6), arilo o heteroarilo.

10. Compuesto de fórmula (VII)



en la que

Ar, m, R₂ y R₃ son tal como se definen en la reivindicación 1 a 3.

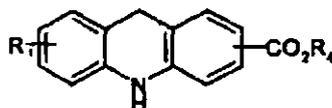
5 11. Composición radiofarmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de fórmula (I), en la que R₂ y R₃ representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo (C₁-C₆) o un grupo alqueno (C₁-C₆), o de fórmula (I'), (I'') o (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10 12. Compuesto de fórmula (I'') tal como se define según la reivindicación 7 o compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 6, comprendiendo dicho compuesto un radionúclido, para su uso en una composición radiofarmacéutica en el diagnóstico médico por la imagen.

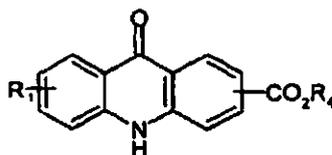
13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la composición radiofarmacéutica está destinada al diagnóstico de melanomas.

15 14. Compuesto (I'') tal como se define según la reivindicación 7, o compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 6, para su uso en una composición radiofarmacéutica en el tratamiento de melanomas.

15. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI).



20 en la que R₁ es un átomo de halógeno y R₄ representa un grupo alquilo (C₁-C₄), arilo o heteroarilo, de uso como intermedio sintético en la preparación de los compuestos de fórmula (I'), siendo W un grupo acridonilo, caracterizado porque comprende una etapa de reducción de la acridona de fórmula (IIIa)



en la que R₁ y R₄ son tal como se definen anteriormente, en presencia de un agente complejante.

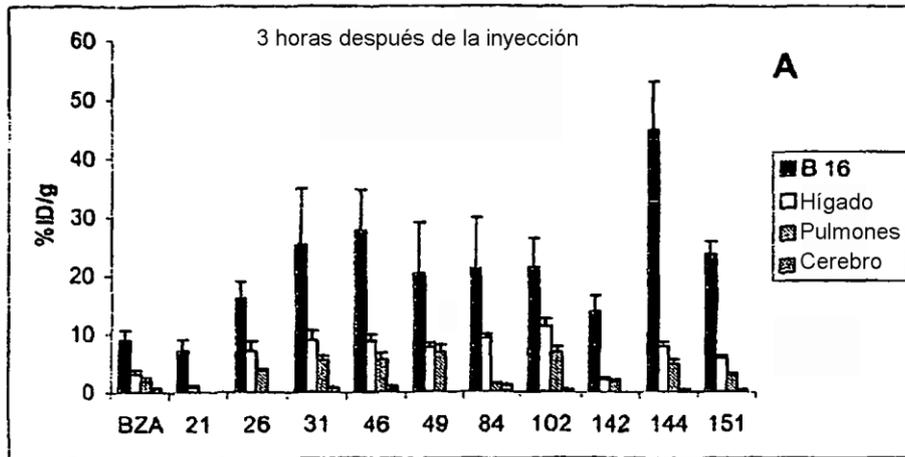


Figura 1A

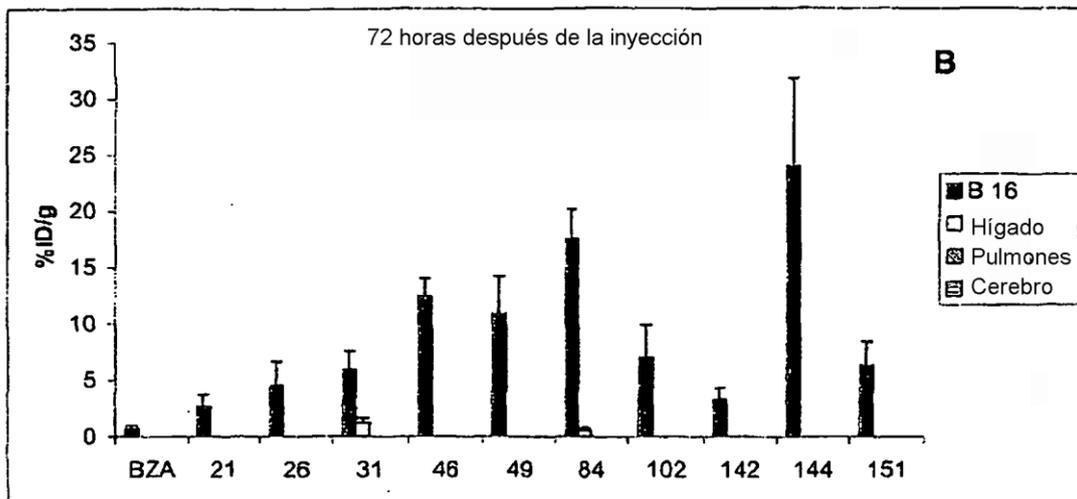


Figura 1B

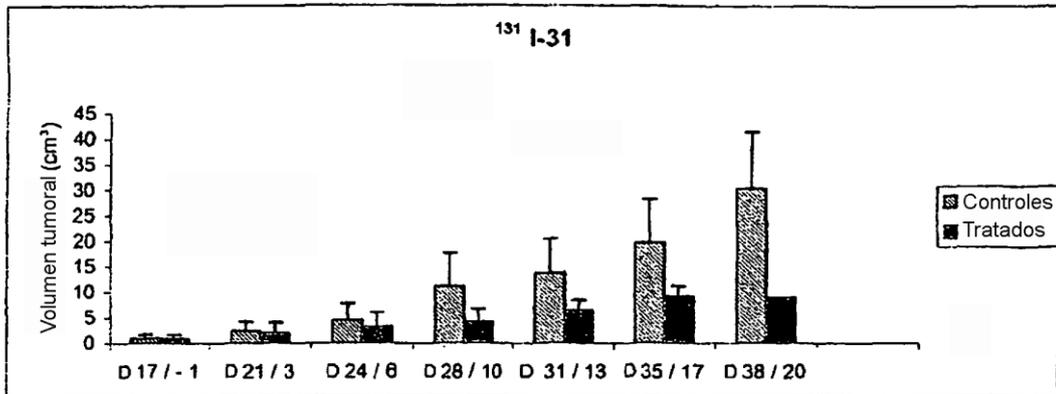


Figura 2

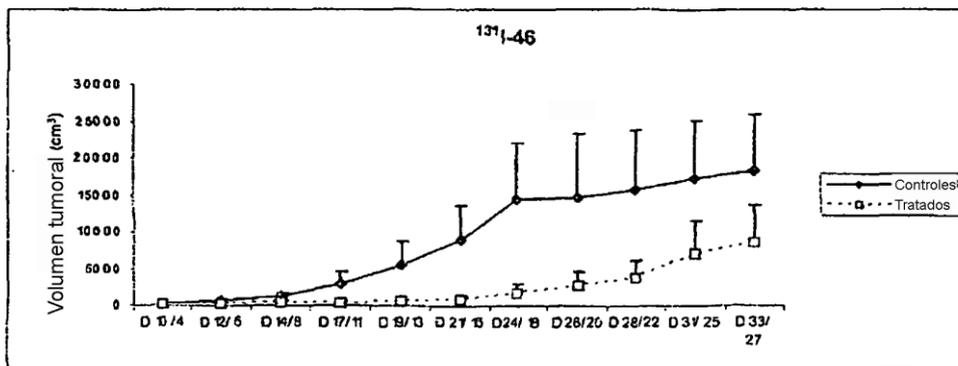


Figura 3