

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 396**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/54** (2006.01) **C07D 211/00** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 215/56** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 491/10** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 317/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.1999 E 10173332 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2253620**

54 Título: **3-Cianoquinolinas sustituidas como inhibidores de las proteínas tirosina quinasas**

30 Prioridad:

**29.09.1998 US 162289**

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

**25.04.2014**

73 Titular/es:

**WYETH HOLDINGS LLC (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017-5755 , US**

72 Inventor/es:

**WISSNER, ALLAN;  
TSOU, HWEI-RU;  
BERGER, DAN MAARTEN;  
FLOYD, MIDDLETON BRAWNER JR.;  
HAMANN, PHILIP ROSS;  
ZHANG, NAN y  
FROST, PHILIP**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 457 396 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

3-Cianoquinolinas sustituidas como inhibidores de las proteínas tirosina quinasas

**Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos de 3-cianoquinolina sustituidas, así como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la presente invención inhiben la acción de ciertas proteínas tirosina quinasas (PTK) que son receptores de los factores de crecimiento y de otras proteínas quinasas, inhibiendo de este modo el crecimiento anómalo de ciertos tipos de células. Los compuestos de la presente invención son, por tanto, útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades producidas como consecuencia de la desregulación de estas PTK. Los compuestos de la presente invención son agentes antineoplásicos, y son útiles para el tratamiento del cáncer en mamíferos. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la poliquistosis renal en mamíferos. La presente invención también se refiere a la fabricación de dichas 3-cianoquinolinas, a su uso para el tratamiento del cáncer y de la poliquistosis renal, y a las preparaciones farmacéuticas que contienen las mismas.

15 Las proteínas tirosina quinasas son una clase de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato del ATP a un residuo de tirosina situado en un sustrato proteico. Es evidente que las proteínas tirosina quinasas desempeñan un papel en el crecimiento celular normal. Muchas de las proteínas que son receptores de los factores de crecimiento funcionan como tirosina quinasas, y mediante este proceso efectúan la transmisión de señales. La interacción de los factores de crecimiento con estos receptores es un paso necesario en la regulación normal del crecimiento celular. Sin embargo, en ciertas condiciones, como resultado bien de una mutación o de una sobreexpresión, la regulación de estos receptores puede verse afectada; lo que se traduce en una proliferación celular incontrolada que puede conducir al crecimiento de tumores y, en última instancia, a la enfermedad conocida como cáncer [Wilks A. F., *Adv. Cancer Res.*, 60,43 (1993) y Parsons, J. T.; Parsons, S. J., "Important Advances in Oncology", DeVita V. T. Ed., J. B. Lippincott Co., Filadelfia., 3 (1993)]. Entre las quinasas que son receptores de los factores de crecimiento y sus protooncogenes identificados, que actúan como dianas de los compuestos de la presente invención, se encuentran la quinasa, que es receptor del factor de crecimiento epidérmico (quinasa EGF-R, el producto proteico del oncogén erbB), y el producto generado por el oncogén erbB-2 (también denominado neu o HER2). Dado que la fosforilación es una señal necesaria para que se produzca la división celular, y dado que las quinasas sobreexpresadas o mutadas se han asociado con el cáncer, un inhibidor de la fosforilación, un inhibidor de la proteína tirosina quinasa, tendrá valor terapéutico para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades caracterizadas por un crecimiento celular incontrolado o anómalo. Por ejemplo, la sobreexpresión del producto del oncogén erbB-2, que es un receptor quinasa, se ha asociado con cánceres humanos de mama y ovario [Slamon, D. J., *et. al.*, *Science*, 244, 707 (1989) y *Science*, 235, 1146 (1987)]. La desregulación de la quinasa EGF-R se ha asociado con tumores epidermoides [Reiss, M., *et. al.*, *Cancer Res.*, 51, 6254 (1991)], tumores de mama [Macias, A., *et. al.*, *Anticancer Res.*, 7, 459 (1987)] y tumores que afectan a otros órganos principales [Gullick, W. J., *Brit Med. Bull.*, 47, 87 (1991)]. Debido a la importancia del papel desempeñado por los receptores quinasa desregularizados en la patogénesis del cáncer, muchos estudios recientes han tratado sobre el desarrollo de inhibidores específicos de las PTK como posibles agentes terapéuticos antineoplásicos [algunas revisiones recientes: Burke. T. R., "Drugs Future", 17,119 (1992) y Chang, C. J.; Geahlen, R. L., *J. Nat. Prod.*, 55,1529 (1992)]. Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad quinasa del EGF-R y son, por tanto, útiles para el tratamiento de ciertos estados patológicos tales como el cáncer, producidos como consecuencia, al menos en parte, de la desregulación de este receptor. Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y la prevención de ciertas afecciones precancerosas tales como el crecimiento de pólipos del colon, producidos como consecuencia, al menos en parte, de la desregulación de este receptor.

45 También es sabido que la desregulación de los receptores EGF es un factor en el crecimiento de quistes epiteliales en la enfermedad descrita como poliquistosis renal [Du J., Wilson P. D., *Amer. J. Physiol.*, 269(2 Pt 1), 487 (1995); Nauta J., *et al.*, *Pediatric Research*, 37(6), 755 (1995); Gattone V. H., *et al.*, *Developmental Biology*, 169(2), 504 (1995); Wilson P. D., *et al.*, *Eur. J. Cell Biol.*, 61(1), 131, (1993)]. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención, que inhiben la función catalítica de los receptores EGF, son útiles para el tratamiento de esta enfermedad.

50 La ruta de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) es una de las principales rutas de la cascada de transducción de señales celulares desde los factores de crecimiento hasta el núcleo de la célula. Las quinasas participan en la ruta a dos niveles: MAP quinasa quinasas (MAPKK) y sus sustratos MAP quinasas (MAPK). Hay diferentes isoformas en la familia de las MAP quinasas. (Para una revisión, véase Rony Seger y Edwin G. Krebs, *FASEB*, Vol. 9, 726, Junio de 1995). Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la acción de dos de estas quinasas: MEK, una MAP quinasa quinasa y su sustrato ERK, una MAP quinasa. MEK es activada por la fosforilación en dos residuos de serina realizada por quinasas situadas secuencia arriba, tales como los miembros de la familia *raf*. Cuando se activa, MEK cataliza la fosforilación de un residuo de treonina y un residuo de tirosina de ERK. A continuación, la ERK activada fosforila y activa factores de transcripción en el núcleo, tales como *fos* y *jun*, u otras dianas celulares con secuencias PXT/SP. Se ha encontrado que la ERK, una MAPK p42, es esencial para la proliferación y diferenciación celular. Se ha encontrado que la sobreexpresión y/o sobreactivación de Mek o ERK está asociada con diversos cánceres humanos (Por ejemplo, Vimala S. Sivaraman, Hsien-yu Wang, Gerard J. Nuovo y Craig C. Malbon, *J. Clin. Invest.* Vol. 99, Nº 7, abril de 1997). Se ha demostrado que la inhibición de MEK impide la

activación de ERK y la posterior activación de los sustratos de ERK en las células, provocando la inhibición de la estimulación de la proliferación celular y en la inversión del fenotipo de células transformadas por *ras* (David T. Dudley, Long Pang, Stuart J. Decker, Alexander J. Bridges y Alan R. Saltiel, *PNAS*, Vol. 92, 7686, agosto de 1995). Dado que, como se demuestra más adelante, los compuestos de la presente invención pueden inhibir la acción acoplada de MEK y ERK, son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, que se caracterizan por una proliferación celular incontrolada y que, al menos en parte, dependen de la ruta de MAPK.

La quinasa de las células epiteliales (ECK) es una proteína tirosina quinasa que actúa como receptor (RPTK) que pertenece a la familia EPH (hepatoma productor de eritropoyetina). Aunque se identificó originalmente como una tirosina quinasa específica del linaje epitelial, después se ha comprobado que la ECK se expresa en células del endotelio vascular, células del músculo liso y fibroblastos. La ECK es una glucoproteína transmembranal de tipo I, con un dominio extracelular de unión al ligando que consiste en una región rica en cisteína, seguido de tres repeticiones de fibronectina de tipo III. El dominio intracelular de la ECK posee un dominio catalítico de tirosina quinasa que inicia una cascada de transducción de señales que refleja la función de la ECK. La ECK se une y posteriormente es activada por su contrarreceptor, el ligando de la quinasa relacionada con Eph (LERK)-1, que es un producto génico de respuesta temprana inmediata que se induce fácilmente, de manera no limitada por el linaje, con citocinas proinflamatorias tales como IL-1 o TNF. Se ha comprobado que el LERK-1 soluble estimula la angiogénesis, en parte mediante la estimulación de la ECK, en un modelo murino de angiogénesis de la córnea. A diferencia de sus homólogas normales, las células tumorales de varios linajes expresan de modo constitutivo LERK-1, y esta expresión se puede sobreregular además por hipoxia y por citocinas proinflamatorias. Muchas de estas células tumorales también expresan la ECK a niveles más elevados que sus homólogas normales, creándose de este modo una oportunidad para la estimulación autocrina por medio de la interacción entre ECK y LERK-1. El aumento de la expresión tanto de ECK como de LERK-1 se ha correlacionado con la transformación de melanomas de la fase de crecimiento horizontal no invasiva a la fase de crecimiento vertical muy invasiva de melanomas metastásicos. En conjunto, se cree que la interacción entre ECK y LERK-1 estimula el crecimiento de tumores mediante sus efectos angiogénicos y estimulantes del crecimiento de tumores. Así pues, la inhibición de la actividad tirosina quinasa de la ECK que interviene en la cascada de señalización inducida por su unión y reticulación con LERK-1 puede tener beneficios terapéuticos en el cáncer, las enfermedades inflamatorias y los trastornos hiperproliferativos. Como se demuestra más adelante, los compuestos de la presente invención inhiben la actividad tirosina quinasa de la ECK, siendo, por tanto, útiles para el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente.

El crecimiento de la mayoría de los tumores sólidos depende de la angiogénesis, en la que participan la activación, proliferación y migración de las células del endotelio vascular y su posterior diferenciación en los tubos capilares. La angiogénización de tumores les permite acceder al oxígeno y a los nutrientes de la sangre, y también les proporciona una perfusión adecuada. Por consiguiente, la inhibición de la angiogénesis es una importante estrategia terapéutica no solo en el cáncer, sino también en una serie de enfermedades crónicas tales como artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía diabética, degeneración macular asociada con la edad, etcétera. Las células tumorales producen una serie de moléculas angiogénicas. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es uno de dichos factores angiogénicos. El VEGF, un miembro homodimérico, unido por puentes disulfuro, de la familia PDGF, es un mitógeno específico de las células endoteliales, y se sabe que causa un gran aumento de la permeabilidad del endotelio vascular de los tejidos afectados. El VEGF también es un factor de supervivencia de las células endoteliales, que previene su senescencia. Casi todos los tejidos nucleados del organismo poseen la capacidad de expresar el VEGF como respuesta a diversos estímulos, incluyendo hipoxia, falta de glucosa, productos de glucosilación avanzada, citocinas inflamatorias, etc. Los efectos angiogénicos potenciadores del crecimiento del VEGF están mediados principalmente por su receptor de señalización: el receptor que contiene el dominio de inserción de la quinasa (KDR). La expresión del KDR es baja en la mayoría de las células endoteliales. Sin embargo, la activación con agentes angiogénicos provoca una significativa sobre regulación del KDR en las células endoteliales. La mayoría de los vasos sanguíneos angiogenizados expresan altos niveles de KDR. El KDR es una proteína tirosina quinasa que actúa como receptor, con un dominio extracelular de unión al VEGF que consiste en 7 dominios de tipo inmunoglobulina y un dominio citoplasmático que contiene el dominio catalítico de la tirosina quinasa separado por una región de inserción de la quinasa. Su unión al VEGF provoca la dimerización del KDR, lo que genera su autofosforilación y el inicio de una cascada de señalización. La actividad tirosina quinasa del KDR es esencial para la mediación de sus efectos funcionales como receptor del VEGF. La inhibición de los efectos funcionales mediados por el KDR mediante la inhibición de la actividad catalítica del KDR se considera una importante estrategia terapéutica en el tratamiento de los estados patológicos angiogenizados, entre los que se incluye el cáncer. Como se muestra más adelante, los compuestos de la presente invención inhiben la actividad tirosina quinasa del KDR, siendo, por tanto, útiles para el tratamiento de los estados patológicos mencionados anteriormente.

Además de las utilidades anteriores, algunos de los compuestos de la presente invención son útiles para la preparación de otros compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son ciertas 3-cianoquinolinas sustituidas. A lo largo de la presente solicitud de patente, el sistema de anillos de quinolina se numerará como se indica en la siguiente fórmula; también se muestra la numeración del sistema de anillos de quinazolina:



El documento WO 98/43960 informa sobre 3-cianoquinolinas que tienen actividad biológica como inhibidores de las proteínas tirosina quinasa. Se ha descrito una 3-cianoquinolina con un sustituyente 4-(2-metilnilino) que tiene actividad inhibidora ( $H^+K^+$ )-ATPasa gástrica a altas concentraciones [Ife R. J., *et al.*, *J. Med Chem*, 35(18), 3413 (1992)].

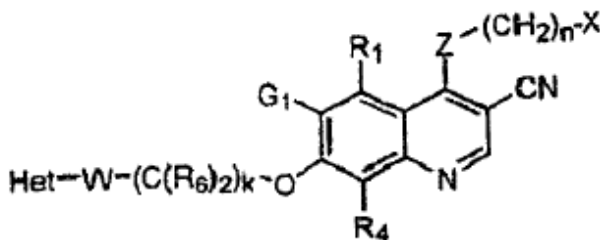
Existen quinolinas que no tienen el sustituyente 3-ciano y, a diferencia de los compuestos de la presente invención, no están sustituidas en la posición 4, pero que se han descrito como inhibidores de las proteínas tirosina quinasa [Gazit A., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 39(11), 2170 (1996)]. Se ha descrito una serie de quinolinas que tienen un sustituyente 3-piridilo y sin sustituyentes en la posición 4 como inhibidores de la quinasa que actúa como receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas [Dolle R. E., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 372, 2627 (1994) y Maguire M. P., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 372, 129 (1994)]. Las solicitudes de patentes WO 96/09294 y WO-9813350 describen inhibidores de proteínas tirosina quinasa que incluyen 4-anilinoquinolinas con una gran variedad de sustituyentes en las posiciones 5-8, pero que también deben tener un átomo de hidrógeno o de flúor en la posición 3. La patente de EE.UU. Nº 5.480.883 describe derivados de quinolina que son inhibidores de las proteínas tirosina quinasa, pero estos derivados no tienen la combinación única de sustituyentes, incluyendo el grupo 3-ciano, contenidos en los compuestos de la presente invención. Las solicitudes WO-9802434 y WO-9802438 describen derivados de quinolina que son inhibidores de las tirosina quinasa, pero estas quinolinas no tienen el importante sustituyente 3-ciano.

Además de las quinolinas, se sabe que ciertos derivados de quinazolina que, en algunos aspectos, son similares a los compuestos de la presente invención son inhibidores de las proteínas tirosina quinasa. La solicitud EP-520722 describe 4-anilinoquinazolinas que contienen sustituyentes simples, tales como grupos cloro, trifluorometilo o nitro en las posiciones 5 a 8. La solicitud EP-566226 es similar, pero, en este caso, con una variedad de sustituyentes mucho mayor en las posiciones 5 a 8. La solicitud WO-9609294 describe compuestos con sustituyentes similares en las posiciones 5 a 8 y con el sustituyente en la posición 4 que consiste en algunos sistemas de anillos policíclicos. También se describen algunas quinazolinas con sustituyentes simples en las solicitudes WO-9524190, WO-9521613 y WO-9515758. Las solicitudes EP-602851 y WO-9523141 abordan derivados similares de quinazolina, en los que el grupo arilo unido en la posición 4 puede ser una variedad de estructuras de anillo heterocíclico. La solicitud EP-635498 describe ciertos derivados de quinazolina que tienen grupos alquenoilamino y alquinoilamino entre los sustituyentes en la posición 6 y un átomo de halógeno en la posición 7. La solicitud WO-9519774 describe compuestos en los que uno o más de los átomos de carbono de las posiciones 5-8 se pueden reemplazar por heteroátomos, dando como resultado una gran variedad de sistemas bicíclicos en los que el anillo de la izquierda es un anillo heterocíclico de 5 y 6 miembros; además, se permite una variedad de sustituyentes en el anillo de la izquierda. La solicitud EP-682027-A1 describe ciertos inhibidores de pirrolopirimidina de las PTK. La solicitud WO-9519970 describe compuestos en los que el anillo aromático de la izquierda de la estructura básica de quinazolina se ha reemplazado por una amplia variedad de diferentes anillos heterocíclicos, de modo que los inhibidores resultantes son tricíclicos. La solicitud EP-635507 describe quinazolinas en las que hay un anillo heterocíclico adicional de 5 o 6 miembros con sustitución opcional condensado en las posiciones 5 y 6.

Además de las solicitudes de patente mencionadas anteriormente, hay una serie de publicaciones que describen 4-anilinoquinazolinas: Fry, D. W., *et al.*, *Science*, 265, 1093 (1994), Rewcastle G. W., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 38, 3482 (1995) y Bridges, A. J., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 39, 267, (1996).

#### 40 Descripción de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula 1:

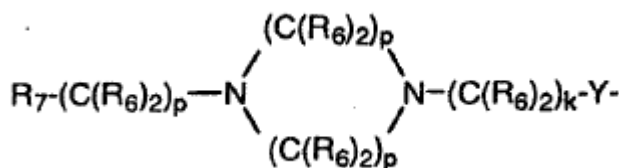


en la que:

X es un fenilo opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoióximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoiilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, *N*-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, *N,N*-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, *N*-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, *N,N*-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzoilamino;

Z es -NH; cada R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> es H;

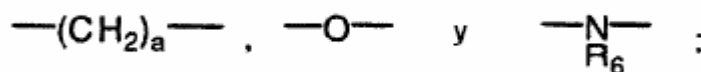
G<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2-6 átomos de carbono, alquiniloxi de 2-6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoioli de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alcanoióximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquenoiloxi de 4-9 átomos de carbono, alquinoiloxi de 4-9 átomos de carbono, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcóxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alqueniilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquiniilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcóxi de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, *N*-alquilcarbamoílo, *N,N*-dialquilcarbamoílo, *N*-alquil-*N*-alqueniilamino de 4 a 12 átomos de carbono, *N,N*-dialqueniilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,



R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>-CH-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y-

R<sub>7</sub>(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-Y-, R<sub>7</sub>(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y- o Het-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-W-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y-;

Y es un radical divalente seleccionado del grupo que consiste en:

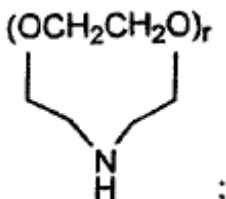


R<sub>7</sub> es -NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, -J, -OR<sub>6</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup> o -NR<sub>6</sub>(OR<sub>6</sub>);

M es >NR<sub>6</sub>, -O-, >N-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub> o >N-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sub>6</sub>;

W es >NR<sub>6</sub>, -O- o es un enlace;

Het es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano y



en el que el heterociclo está opcionalmente monosustituido o disustituido en carbono o nitrógeno con R<sub>6</sub>, opcionalmente monosustituido o disustituido en carbono con hidroxí, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> o -OR<sub>6</sub>, opcionalmente monosustituido o disustituido en carbono con los radicales monovalentes -(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OR<sub>6</sub> o -(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> u opcionalmente monosustituido o disustituido en un carbono saturado con radicales divalentes -O- o -O(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O-; R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos

de carbono, cicloalquilo de 1-6 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, carboxialquilo (2-7 átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tienoxi, benzoilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono o alquilo de 1-6 átomos de carbono;

$R_8$  y  $R_9$  son, cada uno de manera independiente,  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  o  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ; J es, de manera independiente, hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

a = 0 o 1;

g = 1-6;

k = 0-4;

n es 0;

p = 2-4;

q = 0-4;

r = 1-4;

s = 1-6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que:

cuando  $R_6$  sea alqueno de 2-6 átomos de carbono o alquino de 2-6 átomos de carbono, dicho resto alqueno o alquino está unido a un átomo de nitrógeno u oxígeno a través de un átomo de carbono saturado; y con la condición adicional de que

cuando Y sea  $-NR_6-$  y  $R_7$  sea  $-NR_6R_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$  o  $-NR_6(OR_6)$ , entonces g = 2-6;

cuando Y sea  $-NR_6-$ , entonces k = 2-4;

cuando Y sea  $-O-$  y M o W sea  $-O-$ , entonces k = 1-4

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

y cuando W sea un enlace con Het unido a través de un átomo de nitrógeno e Y sea  $-O-$  o  $-NR_6-$ , entonces k = 2-4.

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

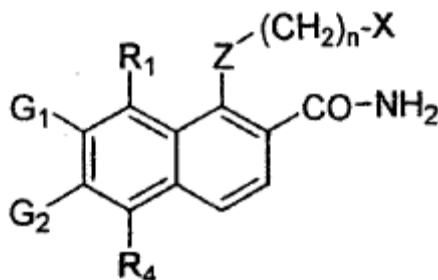
La porción alquilo de los sustituyentes alquilo, alcoxi, alcanoiloxi, alcoximetilo, alcanoiloximetilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, aminoalquilo, *N*-alquilaminoalquilo, *N,N*-dialquilaminoalquilo, *N*-alquilaminoalcoxi, *N,N*-dialquilaminoalcoxi, alquilsulfonamido, carboalcoxi, carboalquilo, carboxialquilo, carboalcoxialquilo, alcanoilamino, *N*-alquilcarbamoilo y *N,N*-dialquilcarbamoilo incluye cadenas de átomos de carbono tanto lineales como ramificadas.

La porción alqueno de los sustituyentes alqueno, alquenoiloximetilo, alquenoiloxi, alquenoilsulfonamido incluye cadenas de átomos de carbono tanto lineales como ramificadas, y uno o más sitios de insaturación y todas las posibles configuraciones isoméricas. La porción alquino de los sustituyentes alquino, alquinoiloximetilo, alquinoilsulfonamido, alquinoiloxi incluye cadenas de átomos de carbono tanto lineales como ramificadas, y uno o más sitios de insaturación. Carboxi se define como un radical  $-CO_2H$ . Carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono se define como un radical  $-CO_2R''$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Carboxialquilo se define como un radical  $HO_2C-R'''$  en el que  $R'''$  es un radical alquilo divalente de 1-6 átomos de carbono. Carboalcoxialquilo se define como un radical  $R''O_2C-R'''$  en el que  $R'''$  es un radical alquilo divalente y en el que  $R''$  y  $R'''$  tienen conjuntamente 2-7 átomos de carbono. Carboalquilo se define como un radical  $-COR''$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alcanoiloxi se define como un radical  $-OCOR''$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alcanoiloximetilo se define como un radical  $R''CO_2CH_2-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alcoximetilo se define como un radical  $R''OCH_2-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alquilsulfino se define como un radical  $R''SO-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alquilsulfonilo se define como un radical  $R''SO_2-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. Alquilsulfonamido, alquenoilsulfonamido, alquinoilsulfonamido se definen como un radical  $R''SO_2NH-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono, un radical alqueno de 2-6 átomos de carbono o un radical alquino de 2-6 átomos de carbono, respectivamente. *N*-alquilcarbamoilo se define como un radical  $R''NHCO-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. *N,N*-dialquilcarbamoilo se define como un radical  $R''R'NCO-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono,  $R'$  es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono, y  $R''$  y  $R'$  pueden ser iguales o distintos. Cuando X está sustituido, es preferible que esté monosustituido, disustituido o trisustituido, prefiriéndose el monosustituido.

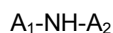
Het es un heterociclo, como se ha definido anteriormente, que puede estar opcionalmente monosustituido o disustituido con  $R_6$  en carbono o nitrógeno, opcionalmente monosustituido o disustituido en carbono con hidroxilo,  $-N(R_6)_2$  o  $-OR_6$ , opcionalmente monosustituido o disustituido en carbono con  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  o  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$  y opcionalmente monosustituido o disustituido en un carbono saturado con radicales  $-O-$  o  $-O(C(R_6)_2)_sO-$  divalentes (grupos carbonilo y cetal, respectivamente); en algunos casos, cuando Het está sustituido con  $-O-$  (carbonilo), el grupo carbonilo puede estar hidratado. Het puede estar unido a W cuando q = 0 por medio de un átomo de carbono en el anillo heterocíclico, o cuando Het es un heterociclo que contiene nitrógeno que también contiene un enlace carbono-nitrógeno saturado, dicho heterociclo puede estar unido a carbono por medio del nitrógeno cuando W es un

- enlace. Cuando  $q = 0$  y Het es un heterociclo que contiene nitrógeno que también contiene un enlace carbono-nitrógeno insaturado, dicho átomo de nitrógeno del heterociclo puede estar unido a carbono cuando W es un enlace, y el heterociclo resultante tendrá carga positiva. Cuando Het está sustituido con  $R_6$ , dicha sustitución puede estar en una carbono del anillo o, en el caso de un heterociclo que contiene nitrógeno, que también contiene un carbono-nitrógeno saturado, dicho nitrógeno puede estar sustituido con  $R_6$ , o en el caso de un heterociclo que contiene nitrógeno, que también contiene un carbono-nitrógeno insaturado, dicho nitrógeno puede estar sustituido con  $R_6$ , en cuyo caso el heterociclo portará una carga positiva. Los heterociclos preferidos incluyen piridina, tiomorfolina 2,5-disustituida, imidazol 2-sustituido, tiazol sustituido, imidazol N-sustituido, 1,4-piperazina N-sustituida, piperadina N-sustituida, dioxano, 1,3-dioxolano y pirrolidina N-sustituida.
- 10 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos; en dichos casos, los compuestos de la presente invención incluyen los diastereómeros individuales, los racematos y los enantiómeros *R* y *S* individuales de los mismos. Algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más enlaces dobles; en dichos casos, los compuestos de la presente invención incluyen cada uno de las posibles configuraciones isoméricas, así como las mezclas de estos isómeros.
- 15 Los compuestos que tienen la fórmula 1, y sus sales, se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



- 20 en el que  $R_1$ ,  $G_1$ ,  $R_4$ ,  $Z$ ,  $n$  y  $X$  son como se han definido anteriormente, y  $G_2$  es como se ha definido para el sustituyente del anillo de 7-quinolina de la fórmula 1 anterior, con un agente deshidratante, para convertir el grupo aminocarbonilo en un grupo ciano, o
- (b) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal del mismo, con un compuesto que tiene la fórmula:

- 25  $Q-A_3$

en la que  $Q$  es un grupo saliente y  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son tales que  $A_1-NA_2-A_3$  es un compuesto que se ajusta a la fórmula 1; o

(c) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:



- 30 o una sal del mismo, con un compuesto que tiene la fórmula:



en la que  $Q$  es como se ha definido anteriormente, y  $A_4$  y  $A_5$  son tales que  $A_4-Q-A_5$  es un compuesto que se ajusta a la fórmula 1; o

(d) añadir un ácido a un compuesto que tiene la fórmula 1, para preparar una sal de adición de ácido.

- 35 La preparación de los compuestos y productos intermedios englobados por la Fórmula 5 se describe más adelante, en el Diagrama de flujo 1, en el que  $Z$  y  $n$  son como se han descrito anteriormente.  $X'$  es fenilo opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono,
- 40

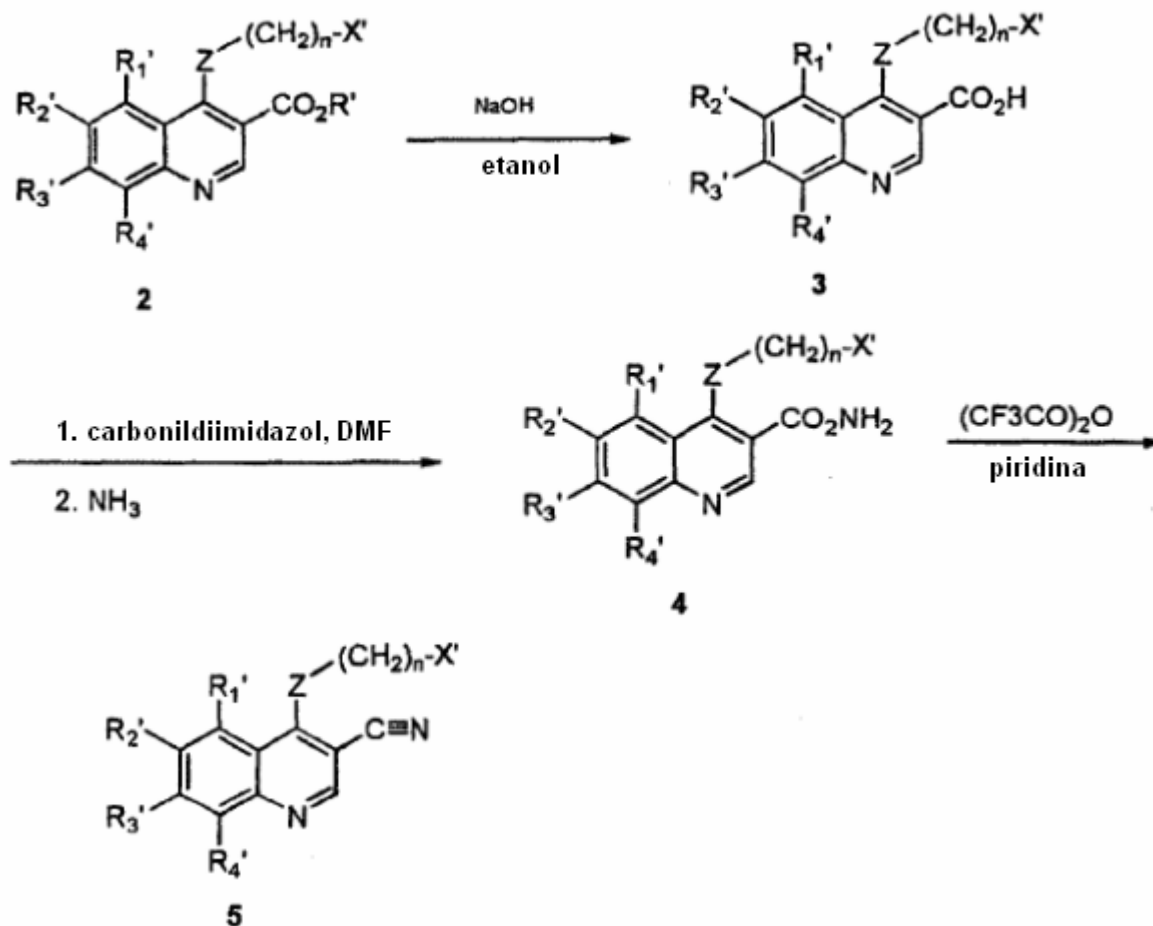
carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, aminometilo, *N*-alquilaminometilo de 2-7 átomos de carbono, *N,N*-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, *N*-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, *N,N*-dialquilaminometilo de 3-7 átomos de carbono, mercapto y benzoilamino;

5  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  y  $R_4'$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueniilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alqueniiloxi de 2-6 átomos de carbono, alquiniloxi de 2-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalquilo de 2-7  
10 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, alcoxi-amino de 1-4 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, *N,N*-dialquilaminoalquilo de 3-14 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, *N*-alquilcarbamoilo de 1-6 átomos de carbono, *N,N*-dialquilcarbamoilo de 2-12 átomos de carbono. De acuerdo con la secuencia de reacción presentada en el Diagrama de flujo 1, se hidroliza un éster del ácido quinolin-3-carboxílico de Fórmula 2 con una base, para proporcionar un ácido carboxílico de Fórmula 3. El grupo de ácido carboxílico de 3 se  
15 convierte en un acilimidazol mediante calentamiento con carbonildiimidazol en un disolvente inerte tal como dimetilformamida (DMF), seguido de la adición de amonio, para dar la amida 4. La deshidratación del grupo funcional amida con un agente deshidratante tal como anhídrido trifluoroacético en piridina, pentóxido de fósforo en un disolvente inerte o similares, da las 3-cianoquinolinas, 5. En los casos en que cualquiera de los productos intermedios tenga un átomo de carbono asimétrico, se pueden usar en forma de racemato o en forma de los enantiómeros *R* o *S* individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas  
20 racémicas o en sus formas *R* y *S* ópticamente activas, respectivamente. Los ésteres del ácido quinolin-3-carboxílico de Fórmula 2, los ácidos quinolin-3-carboxílicos de Fórmula 3 y las amidas quinolin-3-carboxílicas de Fórmula 4, necesarios para preparar los compuestos de la presente invención, bien se conocen en la técnica o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica como los detallados en las siguiente referencias:

25 Sarges, Reinhard; Gallagher, Andrea; Chambers, Timothy J.; Yeh, Li An, *J. Med. Chem.*, 36, 2828 (1993); Savini, Luisa; Massarelli, Paola; Pellerano, Cesare; Bruni, Giancarlo, *Farmaco*, 48(6), 805 (1993); Ife, Robert J.; Brown, Thomas H.; Keeling, David J.; Leach, Colin, *J. Med. Chem.*, 35, 3413 (1992); Hanifin, J. William; Capuzzi, Rosemary; Cohen, Elliott, *J. Med. Chem.*, 12(5), 1096 (1969); Marecki, Paul E.; Bambury, Ronald E., *J. Pharm. Sci.*, 73(8), 1141 (1984); Pellerano, C.; Savini, L.; Massarelli, P.; Bruni, G.; Fiaschi, A. I., *Farmaco*, 45(3), 269, (1990); Marecki, Paul E.; Bambury, Ronald E., *J. Pharm. Sci.*, 73(8), 114 (1984); solicitud de patente WO 8908105; patente de EE.UU. N° 4343804; patente de EE.UU. N° 3470186.  
30



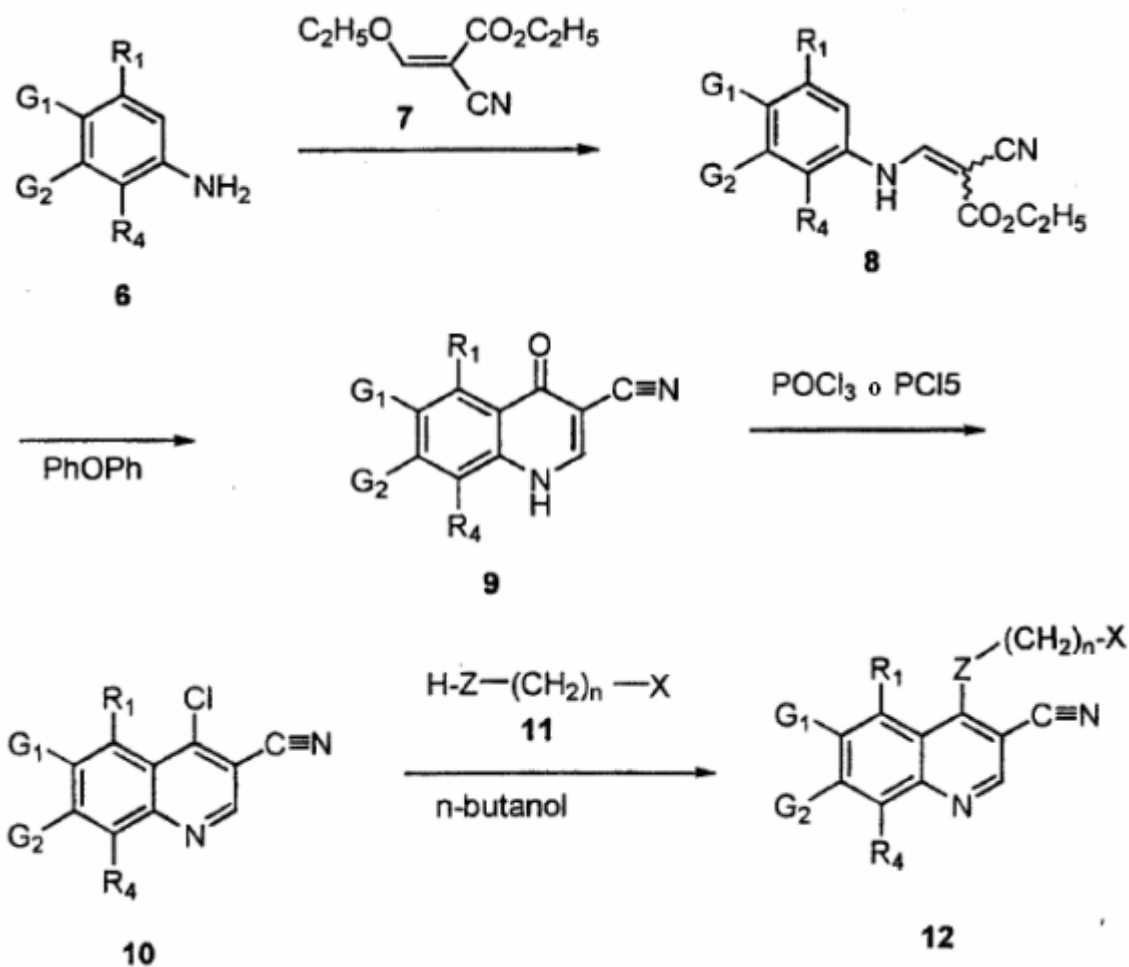
## DIAGRAMA DE FLUJO 1



La preparación de los compuestos de la presente invención englobados por la Fórmula 12 se describe más adelante en el Diagrama de flujo 2, en el que X, Z, n, R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son como se han descrito anteriormente, y G<sub>2</sub> es como se ha definido para el sustituyente del anillo de 7-quinolina de la fórmula 1 anterior. La anilina sustituida de Fórmula 6 se calienta, con o sin un disolvente, con el reactivo 7, para dar el producto intermedio 8, como una mezcla de isómeros. La termólisis de 8 en un disolvente de alto punto de ebullición, tal como difeniléter a 200-350 °C da las 3-cianoquinolonas de Fórmula 9; estos productos intermedios también pueden existir en la forma tautomérica de 4-hidroxiquinolona. En los casos en que R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno, los productos intermedios 9 se pueden formar como una mezcla de dos regioisómeros. Estos isómeros se pueden separar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, incluyendo, sin limitación, procedimientos de cristalización fraccionada y cromatográficos. A continuación, los isómeros separados se pueden convertir, de manera independiente, en los compuestos de la invención. Como alternativa, los isómeros se pueden separar en una etapa posterior de la síntesis. El calentamiento de los compuestos 9, con o sin disolvente, con un agente de cloración tal como oxiclورو de fósforo o pentaclورو de fósforo, da las 4-cloro-3-cianoquinolinas de Fórmula 10. La condensación de 10 con un reactivo nucleófilo de amina, anilina, mercaptano, tiofenol, fenol o alcohol de Fórmula 11 da las 3-cianoquinolinas intermedias de Fórmula 12. Esta condensación se puede acelerar calentando la mezcla de reacción o usando catalizadores básicos tales como trialkilaminas, hidruro de sodio en un disolvente inerte, alcóxidos de sodio o de potasio en disolventes alcohólicos, y similares. En los casos en que los sustituyentes aporten un átomo de carbono asimétrico, los productos intermedios se pueden usar en forma de racemato o en forma de los enantiómeros R o S individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas R y S ópticamente activas, respectivamente. En los casos en que los sustituyentes aporten más de un átomo de carbono asimétrico, puede haber diastereómeros, que se pueden separar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, procedimientos de cristalización fraccionada y cromatográficos. En los casos en que los restos R<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> contengan grupos amino primarios o secundarios, puede que los grupos amino se tengan que usar al principio en forma protegida, antes de la reacción con el reactivo 7. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos protectores de *tert*-butoxicarbonilo (BOC) y benciloxicarbonilo (CBZ). El primero de estos grupos protectores se puede eliminar de los productos finales de Fórmula 12 mediante el

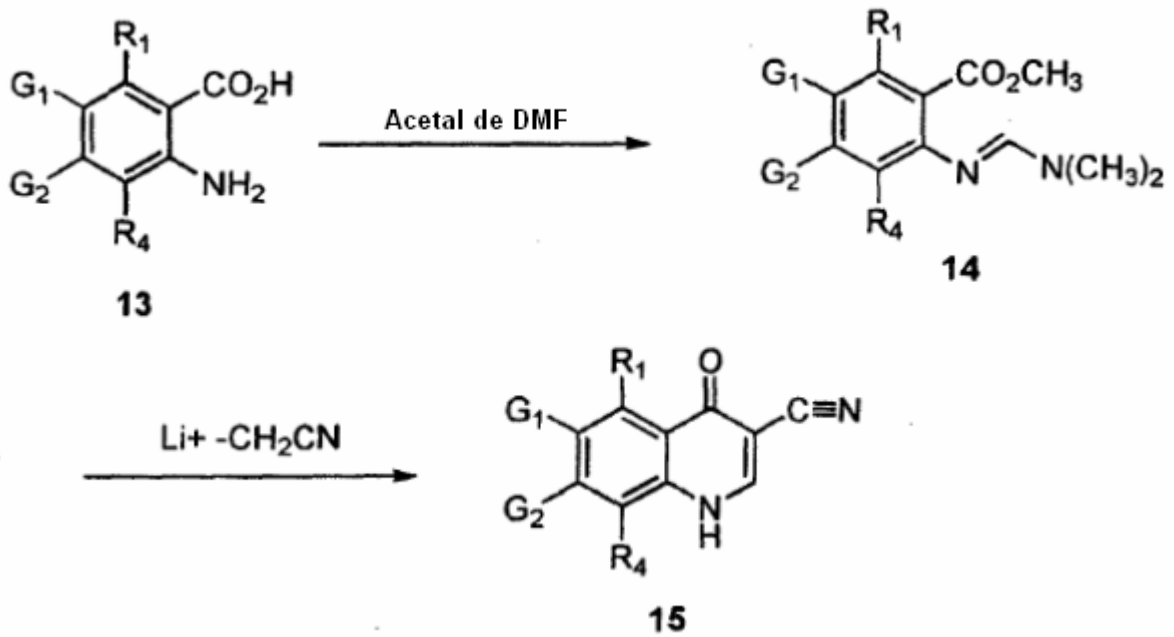
- 5 tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético; mientras que el segundo de estos grupos protectores se puede eliminar mediante la hidrogenación catalítica. En los casos en que los restos  $R_1$ ,  $G_2$ ,  $G_1$  y  $R_4$  contengan grupos hidroxilo, puede que los grupos hidroxilo se tengan que usar al principio en forma protegida, antes de la reacción con el reactivo **7**. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos protectores de *t*-butildimetilsililo, tetrahidropiraniilo o bencilo. Los dos primeros grupos protectores se pueden eliminar de los productos finales de fórmula **12** mediante el tratamiento con un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico, mientras que el último grupo protector se puede eliminar por hidrogenación catalítica.

## DIAGRAMA DE FLUJO 2

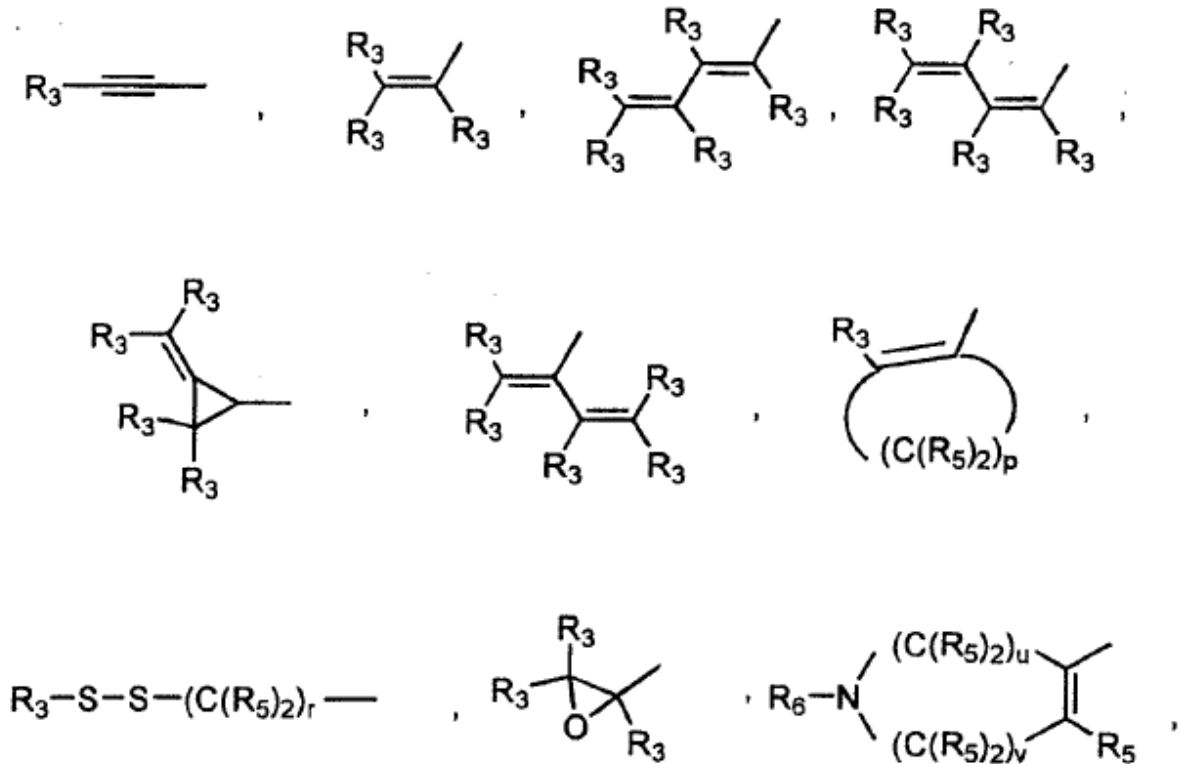


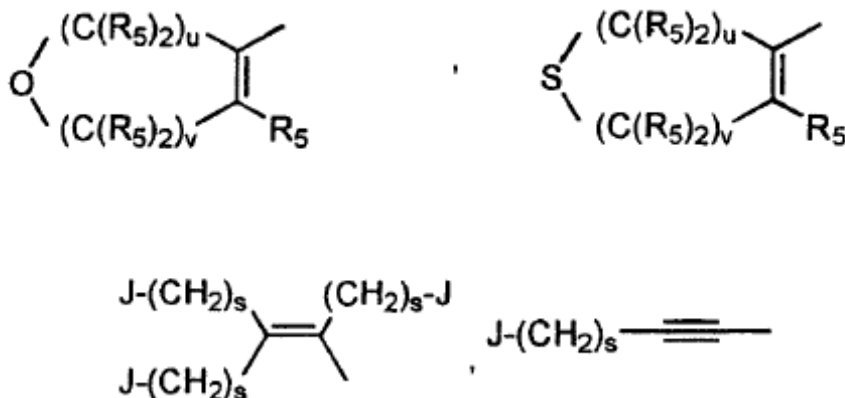
- 10 La preparación del producto intermedio **15** (idéntico al producto intermedio **9** del Diagrama de flujo **2**) también se puede realizar como se describe más adelante en el Diagrama de flujo **3**. El calentamiento de la anilina sustituida de Fórmula **13** con dimetilacetal de dimetilformamida, con o sin un disolvente, da los productos intermedios de Fórmula **14**. La reacción de **14** con el anión de litio de acetonitrilo preparado usando una base tal como *n*-butil-litio o similares en un disolvente inerte da la 3-cianoquinolona **15**, o sus tautómeros de 3-ciano-4-hidroxiquinolina, que se pueden
- 15 convertir en los compuestos de la presente invención. En los casos en que los restos  $R_1$ ,  $G_2$ ,  $G_1$  y  $R_4$  contengan grupos amino primarios o secundarios, puede que los grupos amino se tengan que usar al principio en forma protegida. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos protectores de *tert*-butoxicarbonilo (BOC) y benciloxicarbonilo (CBZ). El primero de estos grupos protectores se puede eliminar de los productos finales de Fórmula **15** mediante el tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético; mientras que el segundo de
- 20 estos grupos protectores se puede eliminar por hidrogenación catalítica. En los casos en que los restos  $R_1$ ,  $G_2$ ,  $G_1$  y  $R_4$  contengan grupos hidroxilo, puede que los grupos hidroxilo se tengan que usar al principio en forma protegida. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos protectores de *t*-butildimetilsililo, tetrahidropiraniilo o bencilo. Los dos primeros grupos protectores se pueden eliminar de los productos finales de fórmula **15** mediante el tratamiento con un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico, mientras que el último de
- 25 estos grupos protectores se puede eliminar por hidrogenación catalítica.

DIAGRAMA DE FLUJO 3



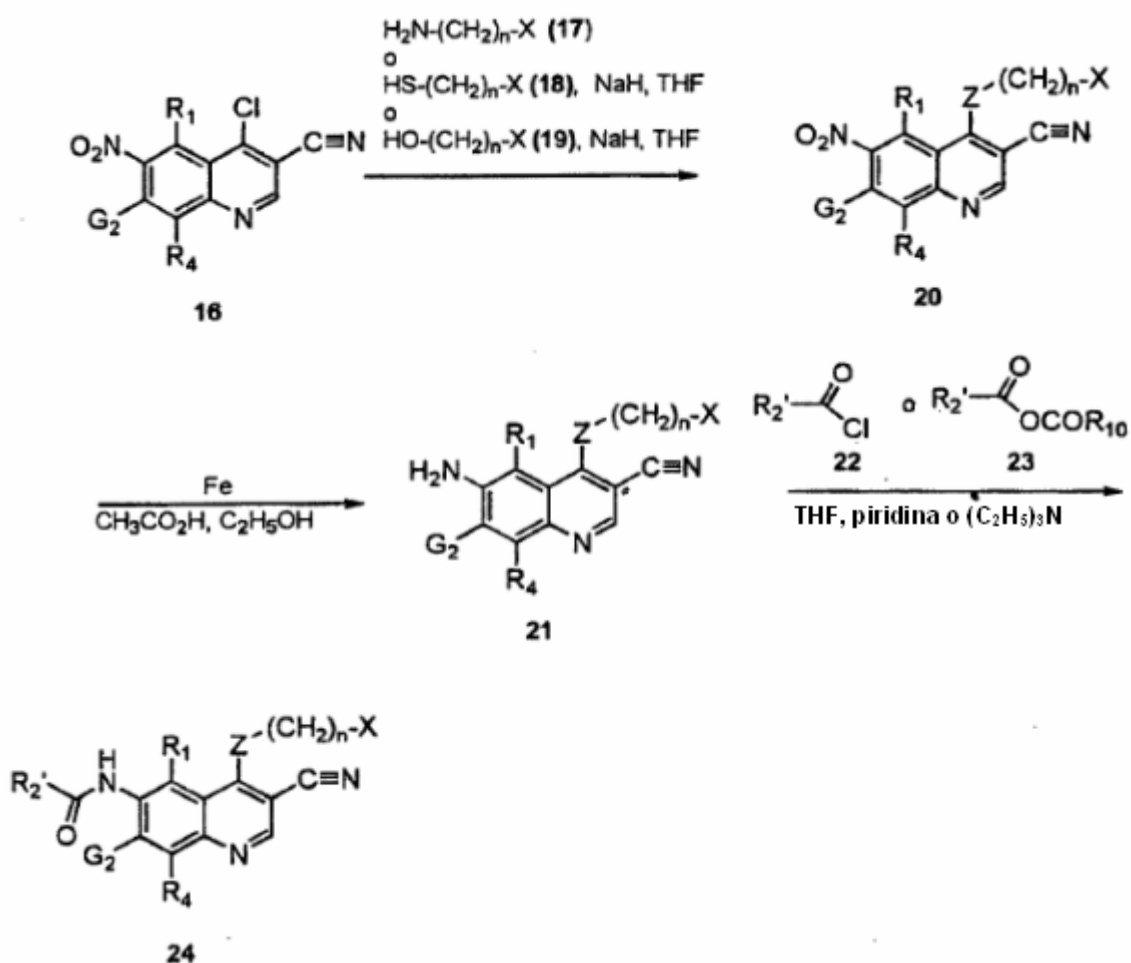
La preparación de los compuestos de la presente invención englobados por la Fórmula 24 se describe más adelante en el Diagrama de flujo 4, en el que R<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, Z, n y X se han definido. R<sub>10</sub> es alquilo de 1-6 átomos de carbono (preferentemente, isobutilo). R<sub>2</sub>' es un radical seleccionado del grupo que consiste en:



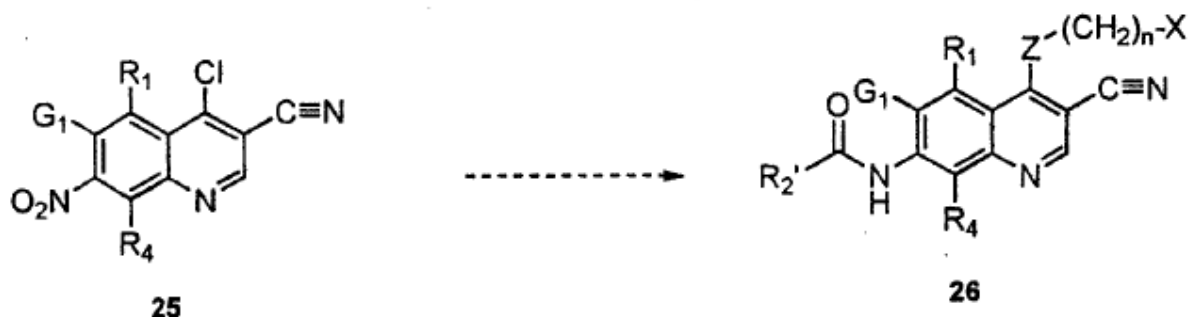


en la que  $R_6$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $J$ ,  $s$ ,  $r$ ,  $u$  y  $v$  se han definido. De acuerdo con las reacciones presentadas en el Diagrama de flujo **4**, se puede hacer reaccionar una 4-cloro-3-ciano-6-nitroquinolina, **16**, con una amina o anilina **17** por calentamiento en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, butanol o metoxietanol, para dar los compuestos de Fórmula **20** en la que  $Z$  es  $-NH-$ . La reacción de **16** con un mercaptano o tiofenol **18** en un disolvente inerte se puede realizar usando una base tal como hidruro de sodio, para dar compuestos de Fórmula **20** en la que  $Z$  es  $-S-$ . La reacción de **16** con un alcohol o fenol **19** en un disolvente inerte se puede realizar usando una base tal como hidruro de sodio, para dar compuestos de Fórmula **20** en la que  $Z$  es  $-O-$ . Los compuestos de Fórmula **20** se pueden reducir hasta formar una 6-amino-3-ciano-quinolina, **21**, usando un agente reductor tal como hidrosulfito de sodio en un sistema bifásico que consiste en tetrahidrofurano y agua, en presencia de una pequeña cantidad de catalizador de transferencia de fase, o usando hierro en disolventes próticos en reflujo que contienen ácido acético o cloruro de amonio. La acilación de **21** bien con un cloruro de ácido de Fórmula **22** o un anhídrido mixto de Fórmula **23** (que se prepara a partir del correspondiente ácido carboxílico) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano (THF) en presencia de una base orgánica tal como piridina, trietilamina, diisopropiltilamina o *N*-metilmorfolina da los compuestos de la presente invención de Fórmula **24**. En los casos en que **22** o **23** tienen un átomo de carbono asimétrico, se pueden usar en forma de racemato o en forma de los enantiómeros *R* o *S* individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas o en sus formas *R* y *S* ópticamente activas, respectivamente. En los casos en que  $R_2'$  contenga grupos amino primarios o secundarios, los grupos amino tendrán que protegerse al principio, antes de la formación del anhídrido o cloruro de ácido. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos protectores de *tert*-butoxicarbonilo (BOC) y benciloxycarbonilo (CBZ). El primer grupo protector se puede eliminar de los productos finales de Fórmula **24** mediante el tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético, mientras que el segundo de estos grupos protectores se puede eliminar por hidrogenación catalítica. En los casos en que  $R_2'$  contenga grupos hidroxilo, puede que los grupos hidroxilo se tengan que usar al principio en forma protegida, antes de la formación de anhídrido o cloruro de ácido. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos protectores de *t*-butildimetilsililo, tetrahidropiranilo o bencilo. Los dos primeros grupos protectores se pueden eliminar de los productos finales de Fórmula **24** mediante el tratamiento con un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico, mientras que el último grupo protector se puede eliminar por hidrogenación catalítica. En esos casos, en los productos intermedios **17**, **18** o **19**, en los que  $X$  contiene grupos amino primarios o secundarios, o grupos hidroxilo, puede ser necesario proteger estos grupos antes de la reacción con **16**. Se pueden usar los mismos grupos protectores amino o alcohol descritos anteriormente y se pueden eliminar de los productos **24** como se ha descrito anteriormente.

## Diagrama de flujo 4



Usando procedimientos similares a los descritos anteriormente en el Diagrama de flujo 4, los productos intermedios 25 se pueden convertir en los compuestos 26.



5

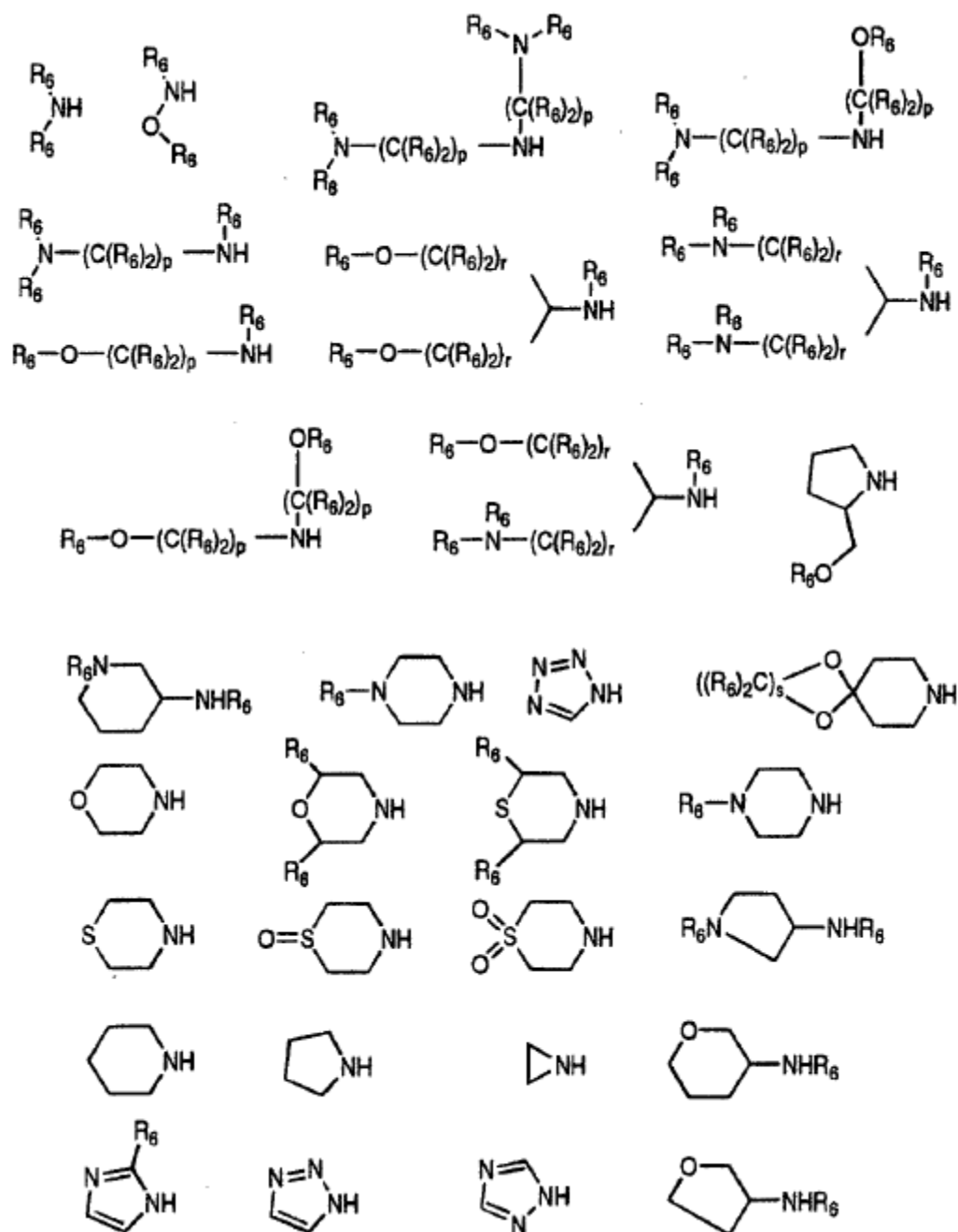
10

Para preparar los compuestos de la presente invención, se requieren ciertas aminas. Algunas aminas representativas se presentan más adelante en la Lista A, en la que  $R_6$ , p y r son como se han definido anteriormente. Estas aminas están disponibles en el mercado, son conocidas en la literatura química o se pueden preparar mediante procedimientos sencillos que son bien conocidos en la técnica. En algunos casos, estas aminas pueden tener un átomo de carbono asimétrico; se pueden usar en forma de racemato o se pueden resolver y usar en forma de los enantiómeros *R* o *S* individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas u ópticamente activas, respectivamente. A lo largo de la presente solicitud, en los diagramas de flujo mostrados más adelante, estas aminas y otras aminas similares, se representarán por la estructura genérica de fórmula:

15

$(R')_2\text{NH}$ , en la que esta fórmula puede representar una amina primaria o secundaria.

## Lista A

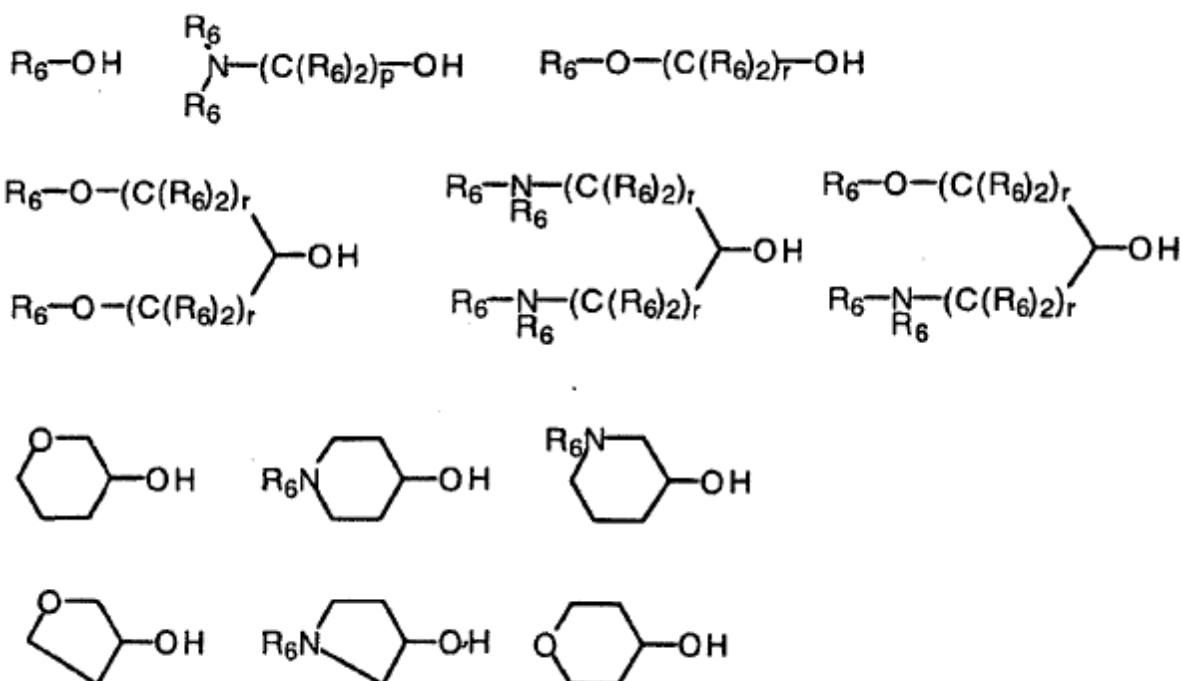


Para preparar los compuestos de la presente invención se requieren ciertos alcoholes. Algunos alcoholes representativos se muestran más adelante en la Lista B, en la que  $R_6$ ,  $p$  y  $r$  son como se han definido anteriormente.

- 5 Estos alcoholes están disponibles en el mercado, son conocidos en la literatura química o se pueden preparar mediante procedimientos sencillos que son bien conocidos en la técnica. En algunos casos, estos alcoholes pueden tener un átomo de carbono asimétrico; se pueden usar en forma de racemato o se pueden resolver y se pueden usar en forma de los enantiómeros *R* o *S* individuales, en cuyo caso los compuestos de la presente invención estarán en sus formas racémicas u ópticamente activas, respectivamente. A lo largo de la presente solicitud, en los diagramas de flujo mostrados más adelante, estos alcoholes y otros alcoholes similares, se representarán mediante la estructura genérica de fórmula:
- 10

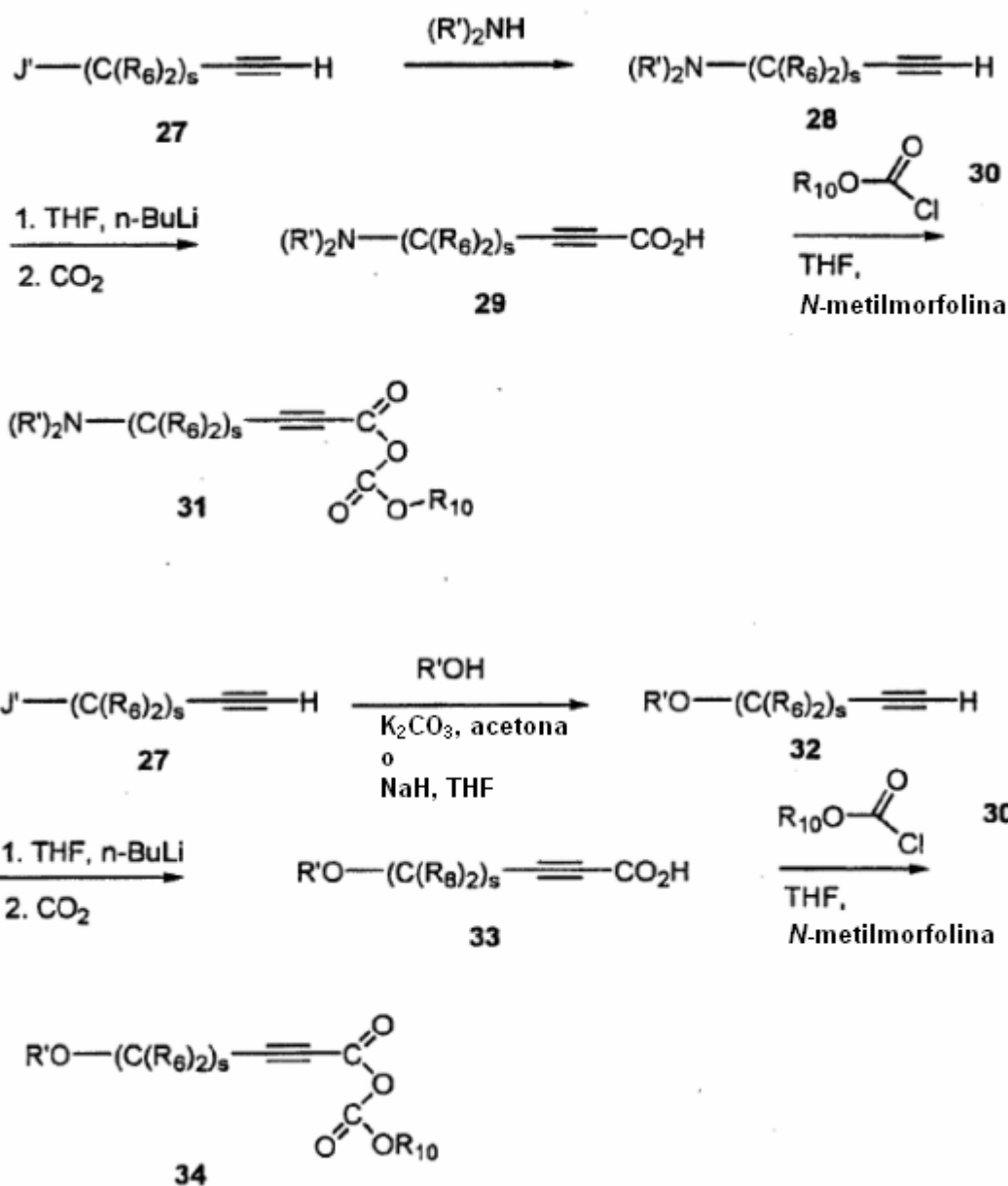


## Lista B



- Para preparar algunos de los compuestos de la presente invención, se requieren ciertos anhídridos mixtos de Fórmulas **31**, **34** y **38**; que se preparan como se describe más adelante en el Diagrama de flujo **5-6**, en el que  $R_6$ ,  $R_{10}$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $n$  y  $s$  son como se han definido anteriormente.  $J'$  es un átomo de halógeno como cloro, bromo o yodo, o es un grupo tosilato (*p*-toluenosulfonato) o mesilato (metanosulfonato). La reacción de **27** con una amina de la Lista **A** se realiza mediante calentamiento en un disolvente inerte tal como tetrahydrofurano o *N,N*-dimetilformamida, o usando carbonato de potasio o cesio en acetona. La temperatura y duración del calentamiento dependerán de la reactividad de **27**; pudiéndose requerir tiempos de reacción más prolongados y mayores temperaturas cuando  $s$  sea superior a 1. El tratamiento de **28** con un reactivo de alquil-litio, seguido de la desactivación con una atmósfera de dióxido de carbono seco proporciona los ácidos carboxílicos de fórmula **29**. Estos se pueden convertir en anhídridos mixtos de Fórmula **31** usando un reactivo tal como isobutilcloroformiato en un disolvente inerte tal como tetrahydrofurano en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina. Estos anhídridos se pueden usar después para preparar los compuestos de la presente invención, como se ha descrito anteriormente en el Diagrama de flujo **4**. La reacción de **27** con un alcohol de la Lista **B** se realiza usando hidruro de sodio u otra base no nucleófila, tal como carbonato de potasio o cesio en un disolvente inerte tal como tetrahydrofurano, acetona o *N,N*-dimetilformamida. En algunos casos, el alcohol de la Lista **B** también puede ser el disolvente de la reacción. El tratamiento de **32** con un reactivo de alquil-litio, seguido de la desactivación con una atmósfera de dióxido de carbono seco proporciona los ácidos carboxílicos de fórmula **33**. Estos se pueden convertir en anhídridos mixtos de Fórmula **34** usando un reactivo tal como isobutilcloroformiato en un disolvente inerte tal como tetrahydrofurano en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina. Estos anhídridos se pueden usar después para preparar los compuestos de la presente invención, como se ha descrito anteriormente en el Diagrama de flujo **4**.

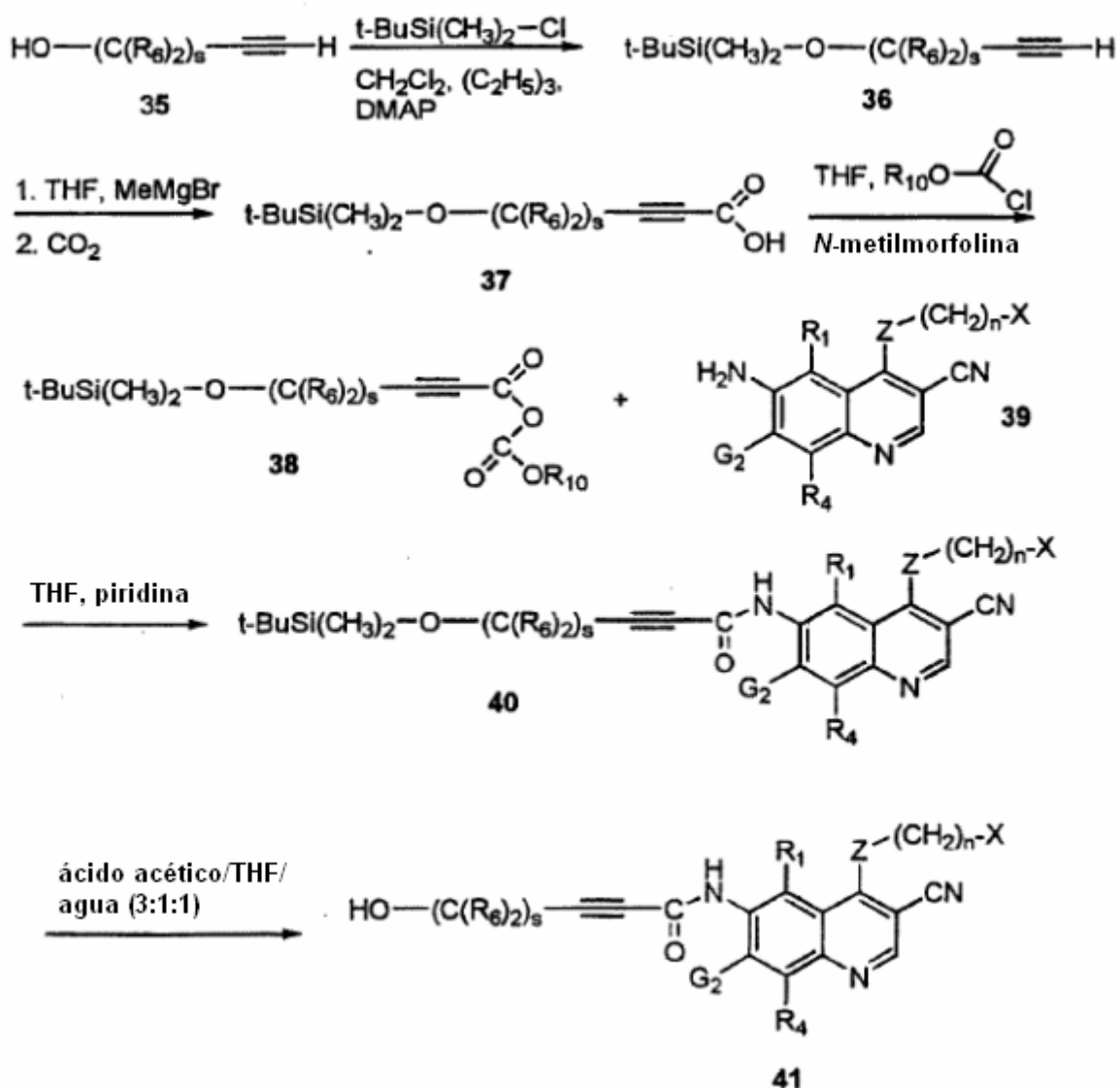
## DIAGRAMA DE FLUJO 5



5 Como se describe más adelante en el Diagrama de flujo 6, en el que R<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>10</sub>, X, Z, n y s son como se han  
 10 definido anteriormente, los alcoholes **35** se pueden proteger con un grupo protector de *t*-butildimetilsililo mediante la  
 reacción con el cloruro de sililo respectivo en cloruro de metileno en presencia de trietilamina y 4-*N,N*-  
 dimetilaminopiridina (DMAP). Los alcoholes protegidos resultantes, **36**, se convierten en los reactivos acetilénicos de  
 Grignard que, a su vez, se mantienen en una atmósfera de dióxido de carbono seco, para dar los ácidos carboxílicos  
**37**. Como se ha descrito anteriormente, éstos se convierten en los anhídridos mixtos **38** que, al reaccionar con la 6-  
 amino-3-cianoquinolina **39**, dan **40**. En la etapa final de la secuencia, se elimina el grupo protector sililo mediante el  
 tratamiento con ácido en una mezcla de disolventes próticos, para dar los compuestos representados por la Fórmula  
**41**.

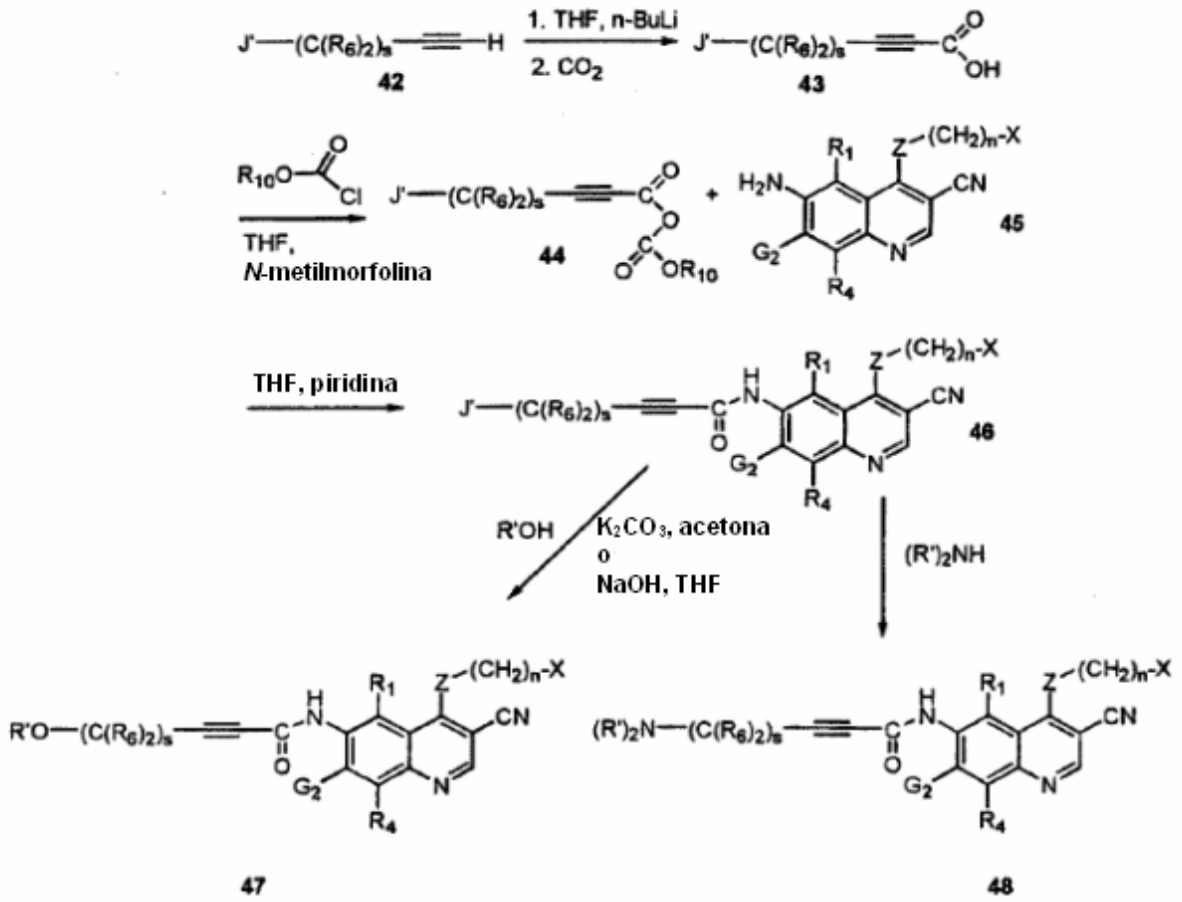


## DIAGRAMA DE FLUJO 6

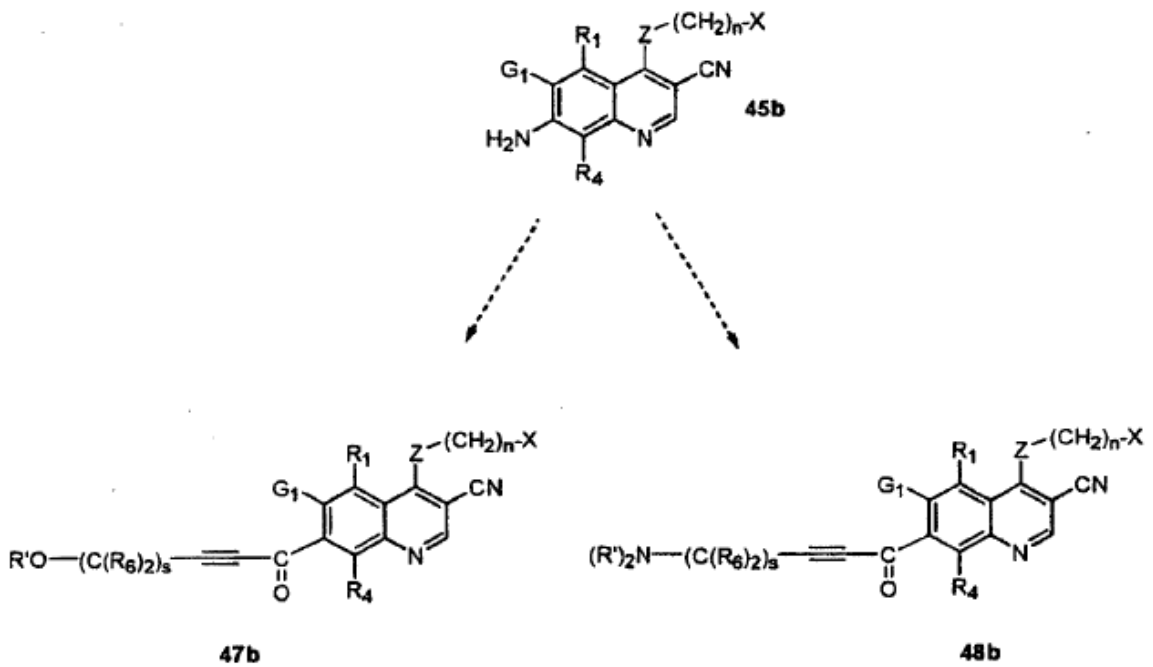


Los compuestos de la presente invención también se preparan como se muestra más adelante en el Diagrama de flujo 7, en el que  $\text{R}_1$ ,  $\text{G}_2$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Z}$ ,  $n$  y  $s$  son como se han definido anteriormente. 'J' es un átomo de halógeno como cloro, bromo o yodo, o es un grupo tosilato o mesilato. El tratamiento de **42** con un reactivo de alquil-litio a baja temperatura, seguido de la desactivación con una atmósfera de dióxido de carbono seco proporciona los ácidos carboxílicos de fórmula **43**. Estos se pueden convertir en anhídridos mixtos de Fórmula **44** usando un reactivo tal como isobutilcloroformiato en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina. Estos anhídridos se pueden usar después para preparar los compuestos de la presente invención, como mediante la reacción con las 6-amino-3-cianoquinolinas **45** descritas anteriormente en los diagramas de flujo. La reacción de **46** con un alcohol de la Lista **B** se realiza usando hidruro de sodio u otra base no nucleófila en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, para dar los compuestos de la presente invención representados por **47**. En algunos casos, el alcohol de la Lista **B** también puede ser el disolvente de la reacción. La reacción de **46** con una amina de la Lista **A** da los compuestos de la presente invención representados por **48**, y se realiza mediante calentamiento en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, o usando carbonato de potasio o cesio en acetona. La temperatura y duración del calentamiento dependerán de la reactividad de **46**; pudiendo ser necesarios tiempos de reacción más prolongados y temperaturas superiores cuando  $s$  sea superior a 1.

DIAGRAMA DE FLUJO 7

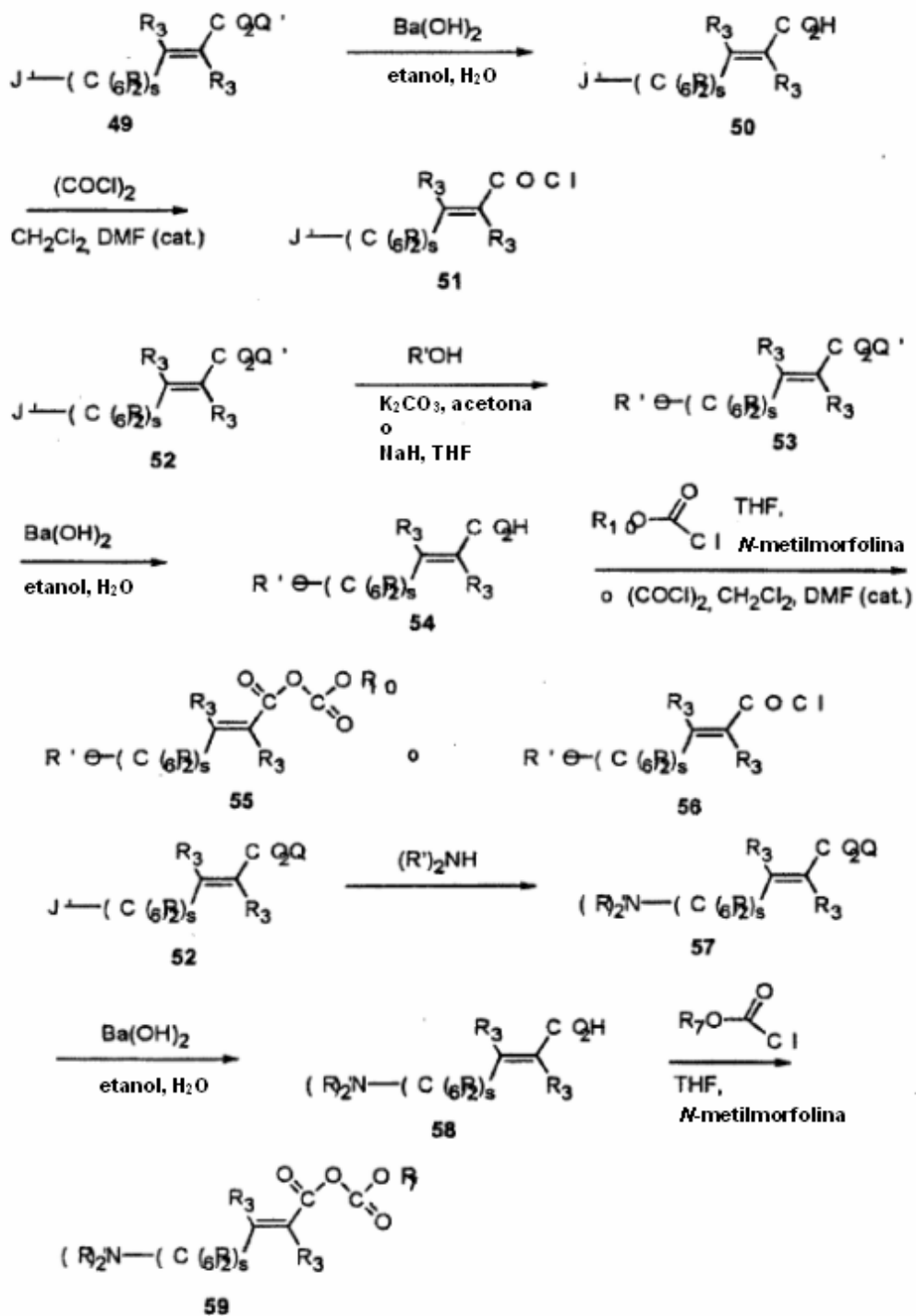


Usando procedimientos similares a los descritos anteriormente, **45b** se puede convertir en **47b** o **48b**.



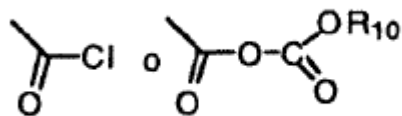
Otros cloruros y anhídridos de ácidos carboxílicos necesarios para preparar algunos de los compuestos de la presente invención se preparan como se muestra más adelante en el Diagrama de flujo **8**, en el que  $R_6$ ,  $R_3$ ,  $R_{10}$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $J'$ ,  $n$  y  $s$  son como se han definido anteriormente.  $Q'$  es un grupo alquilo de 1-6 átomos de carbono. Los ésteres **49**, **53** o **57** se pueden hidrolizar con una base tal como hidróxido de bario, para dar el correspondiente ácido carboxílico **50**, **54** o **58**. Este ácido se puede convertir en los correspondientes cloruros de ácido carboxílico **51** o **56**, usando cloruro de oxalilo y *N,N*-dimetilformamida catalítica en un disolvente inerte, o los correspondientes anhídridos mixtos **55** o **59**, usando cloroformiato de isobutilo y una base orgánica tal como *N*-metilmorfolina. El grupo saliente en los compuestos representados por la Fórmula **52** se puede sustituir con las aminas de la Lista **A** o los alcoholes de la Lista **B**, usando procedimientos previamente descritos, para dar los productos intermedios **57** y **53**, respectivamente. Estos cloruros de ácido carboxílico **51** y **56**, y estos anhídridos **55** y **59** se pueden usar para preparar algunos de los compuestos de la presente invención, usando los procedimientos presentados anteriormente en el presente documento en los diagramas de flujo.

DIAGRAMA DE FLUJO 8

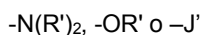


Usando procedimientos idénticos a los presentados anteriormente en el Diagrama de flujo 8, se pueden preparar los cloruros de ácido carboxílico y anhídridos análogos presentados más adelante en la Lista C, en los que R<sub>6</sub>, R<sub>3</sub>, p y s son como se han definido previamente. G es el radical:

5

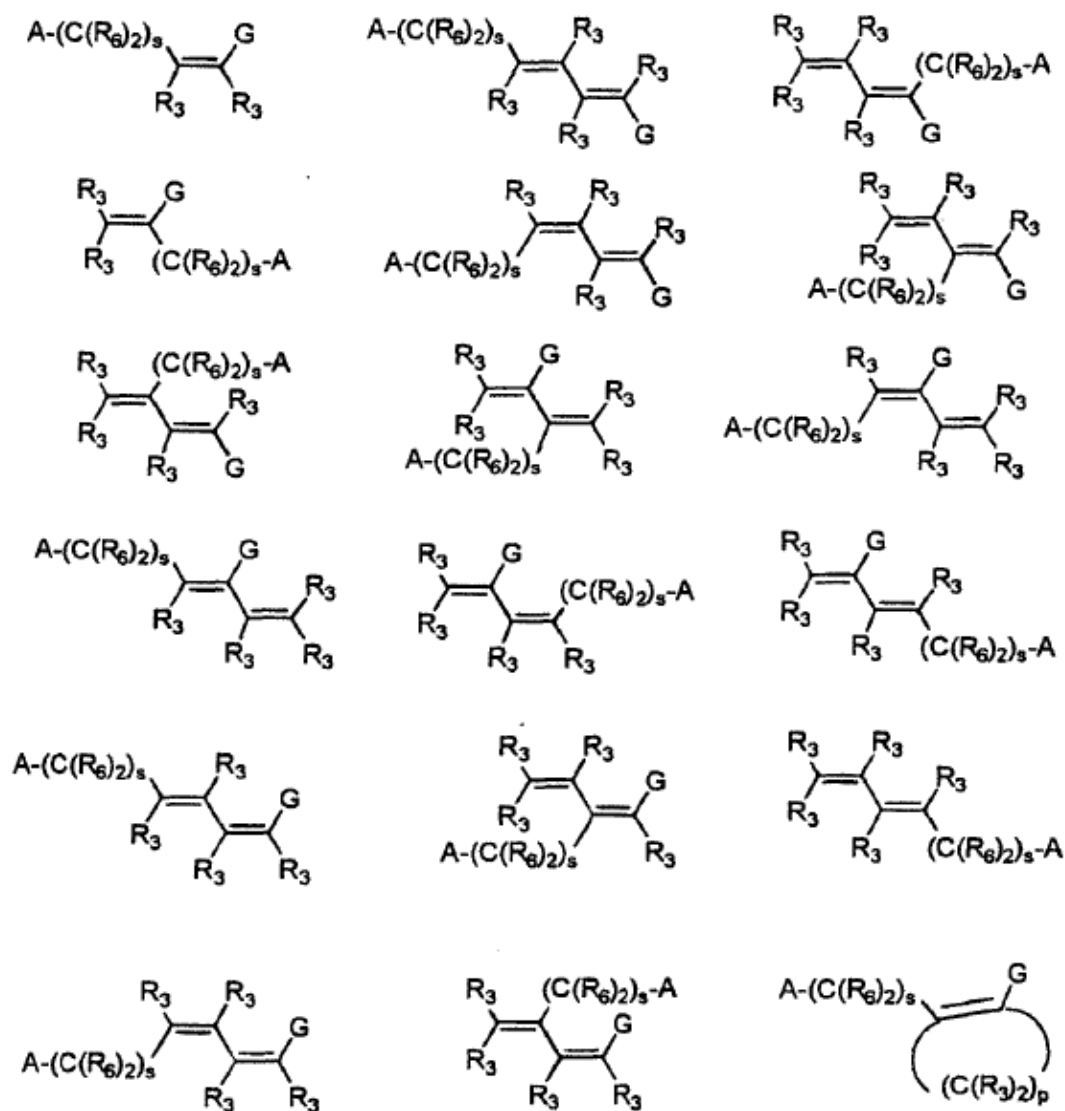


y A es el radical:



5 en el que  $-N(R')_2$  se obtiene de las aminas de la Lista **A**,  $-OR'$  se obtiene de los alcoholes de la Lista **B** y  $J'$  es un grupo saliente como se ha definido previamente. Haciendo uso de estos cloruros y anhídridos de ácido carboxílico, siguiendo los procedimientos resumidos en el diagrama de flujo anterior y atendiendo a los detalles de los ejemplos dados más adelante, se pueden preparar muchos de los compuestos de la presente invención.

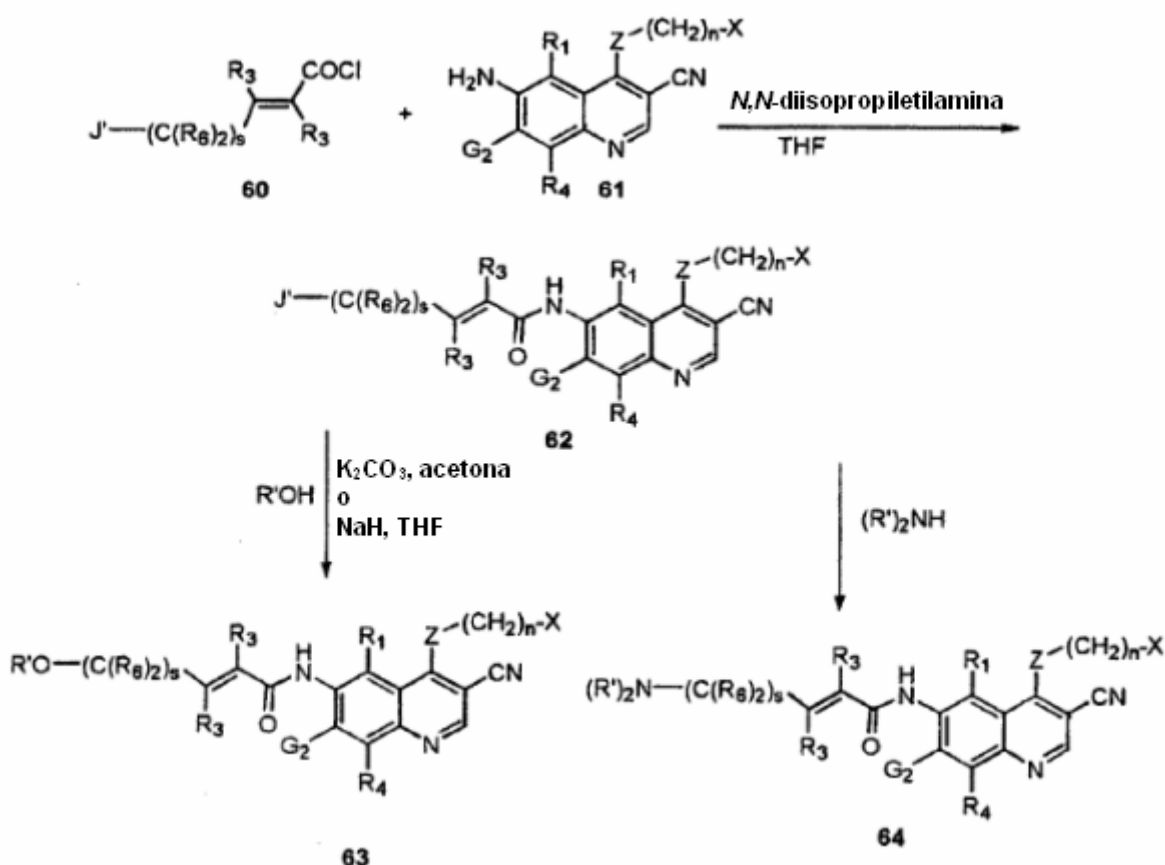
LISTA C



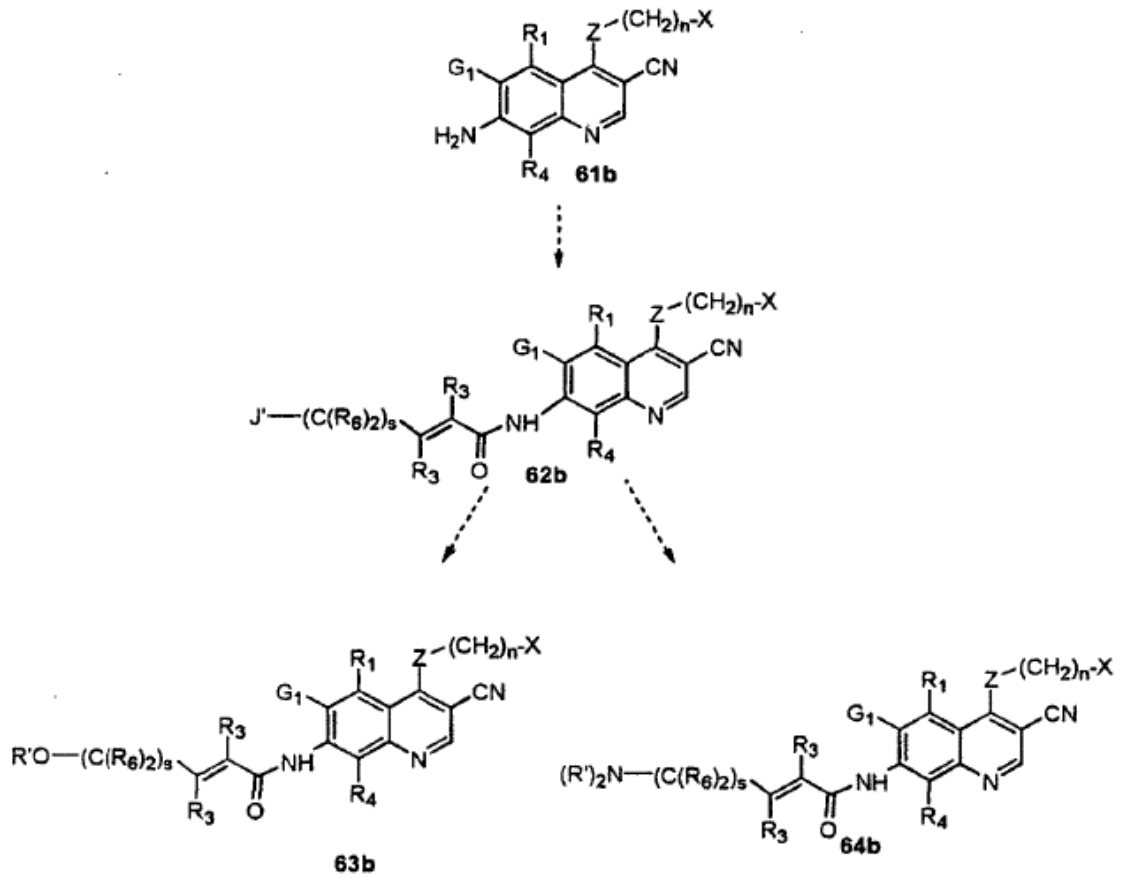
10 Los compuestos de la presente invención representados por la Fórmulas **62-63** se pueden preparar como se muestra en el Diagrama de flujo **9**, en el que  $R_1$ ,  $G_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_3$ ,  $R_{10}$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $J'$ ,  $n$  y  $s$  son como se han definido anteriormente. La reacción de los cloruros de ácido carboxílico **60** y las 6-amino-3-cianoquinolinas **61**, usando una

base orgánica en un disolvente inerte, da los compuestos de la presente invención representados por la Fórmula **62**. La reacción de **62** con un alcohol de la Lista **B** se realiza usando hidruro de sodio u otra base no nucleófila, tal como carbonato de potasio o cesio, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, acetona o *N,N*-dimetilformamida, para dar los compuestos de la presente invención representados por **63**. En algunos casos, el alcohol de la Lista **B** también puede ser el disolvente de la reacción. La reacción de **62** con una amina de la Lista **A**, para dar los compuestos de la presente invención representados por **64** se realiza mediante el calentamiento en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida. La temperatura y duración del calentamiento dependerá de la reactividad de **62**; pudiendo ser necesarios tiempos de reacción más prolongados y temperaturas superiores cuando s sea superior a 1. Además, usando este procedimiento, se pueden usar los cloruros de ácido carboxílico y anhídridos mixtos presentados en la Lista **C** para preparar los compuestos análogos de la presente invención.

## DIAGRAMA DE FLUJO 9

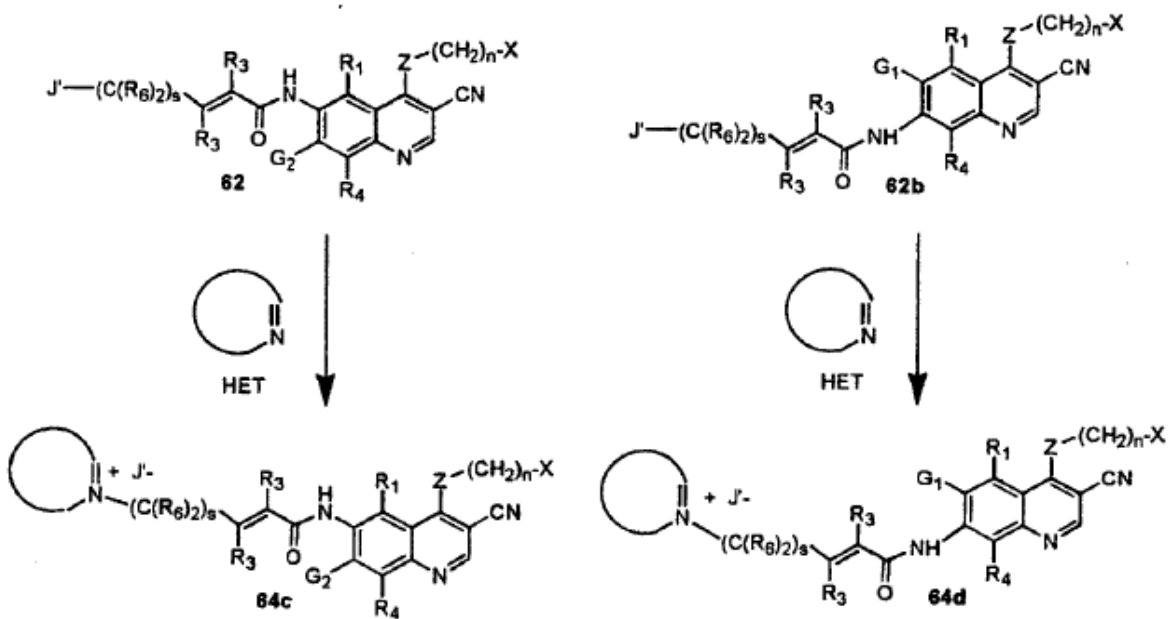


Aplicando los procedimientos resumidos anteriormente, **61b** se puede convertir en **63b** y **64b** por medio del producto intermedio **62b**.



La reacción de **62** o **62b** con un heterociclo HET que contiene nitrógeno, que también contiene un enlace carbono-nitrógeno insaturado, se realiza a reflujo en un disolvente inerte, y da los compuestos de la presente invención **64c** y **64d**, respectivamente, en los que el compuesto porta una carga positiva. El anión de carga opuesta  $J'^-$  se puede sustituir con cualquier otro anión farmacéuticamente aceptable, usando una resina de intercambio iónico apropiada.

5



Algunos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se describe más adelante en el Diagrama de flujo 10, en el que  $R_1$ ,  $G_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_{10}$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $J'$ ,  $n$  y  $r$  son como se han definido anteriormente. Los

alcoholes acetilénicos **65** se pueden acoplar a los haluros, mesilatos o tosilatos **66**, usando una base tal como hidruro de sodio en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano. A continuación, se trata el acetileno resultante, **67**, con un reactivo de alquil-litio a baja temperatura. El mantenimiento de la reacción en una atmósfera de dióxido de carbono da después los ácidos carboxílicos **68**. Estos, a su vez, se hacen reaccionar con las 6-amino-3-cianoquinolinas, **69**, por medio de los anhídridos mixtos, para dar los compuestos de la presente invención representados por la Fórmula **70**. Como alternativa, los productos intermedios **67** se pueden preparar partiendo de un alcohol **71**, tratándolo primero con una base tal como hidruro de sodio en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano y después añadiendo un acetileno **72** que tiene un grupo saliente apropiado. De manera similar, los aminoalcoholes representados por la fórmula:  $(R_6)_2N-(C(R_6)_2)_r-OH$  se pueden convertir, mediante la reacción con **72** y la aplicación de la técnicas químicas del Diagrama de flujo **10**, en los compuestos de la presente invención representados por las fórmulas:

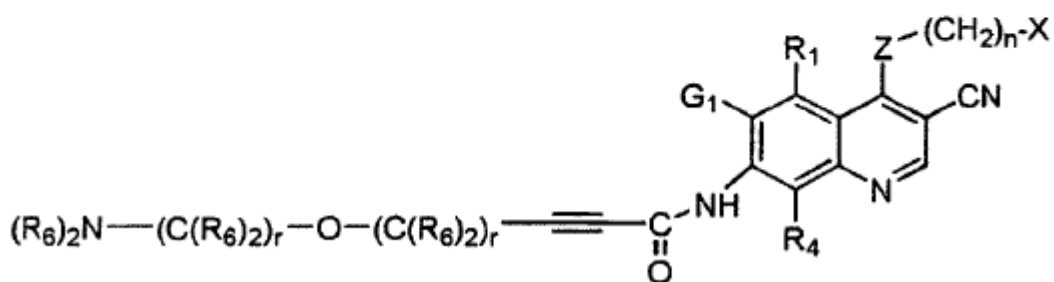
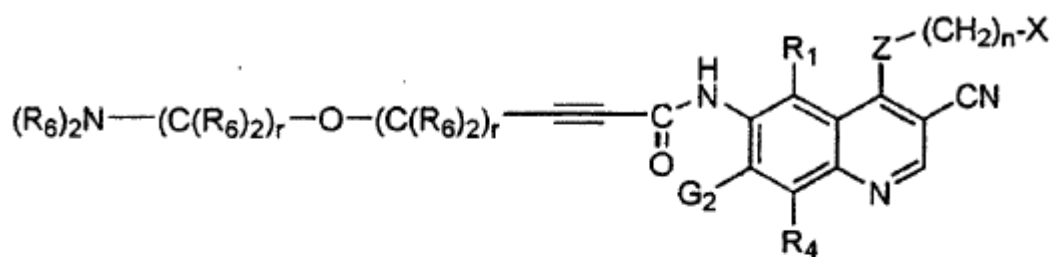
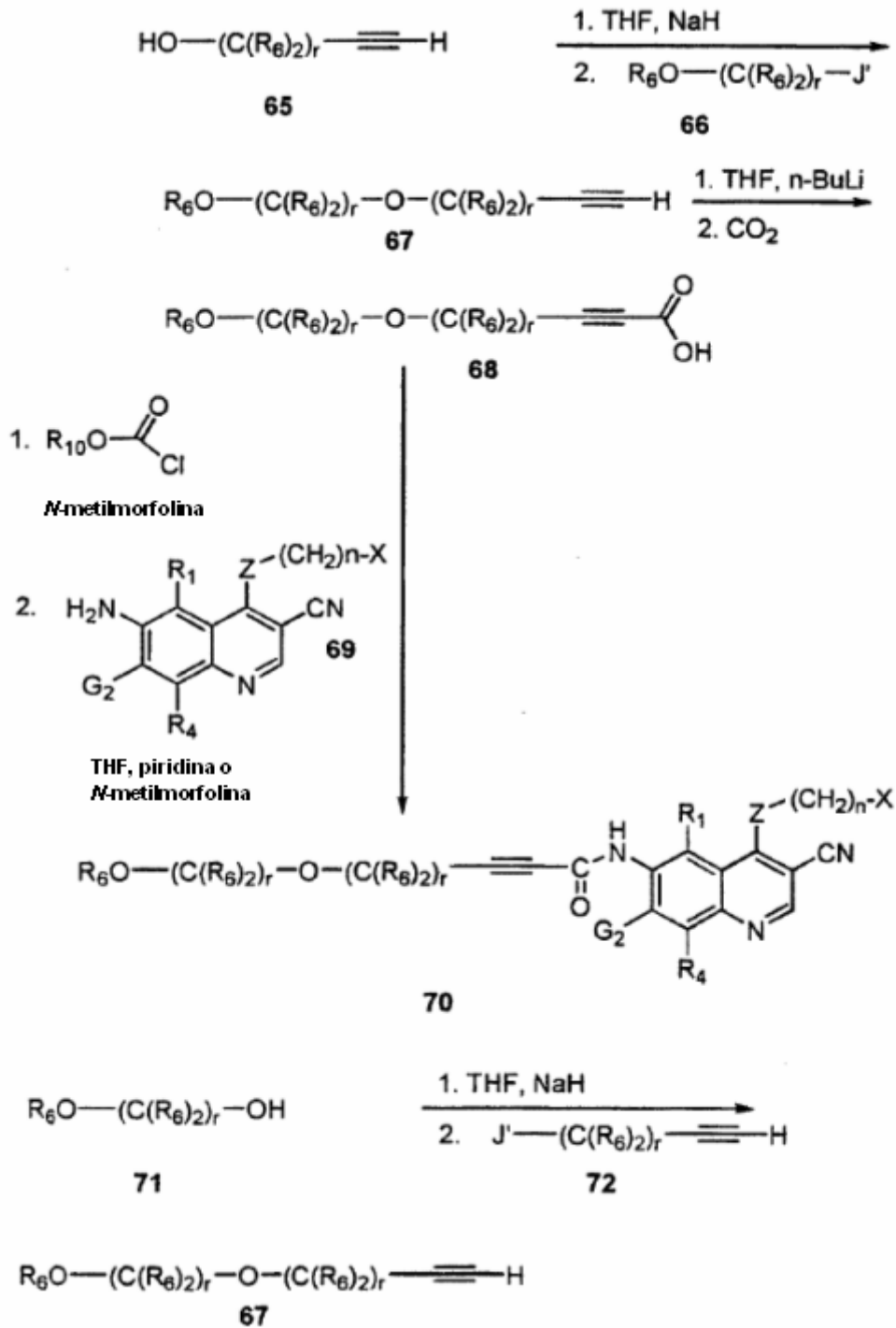
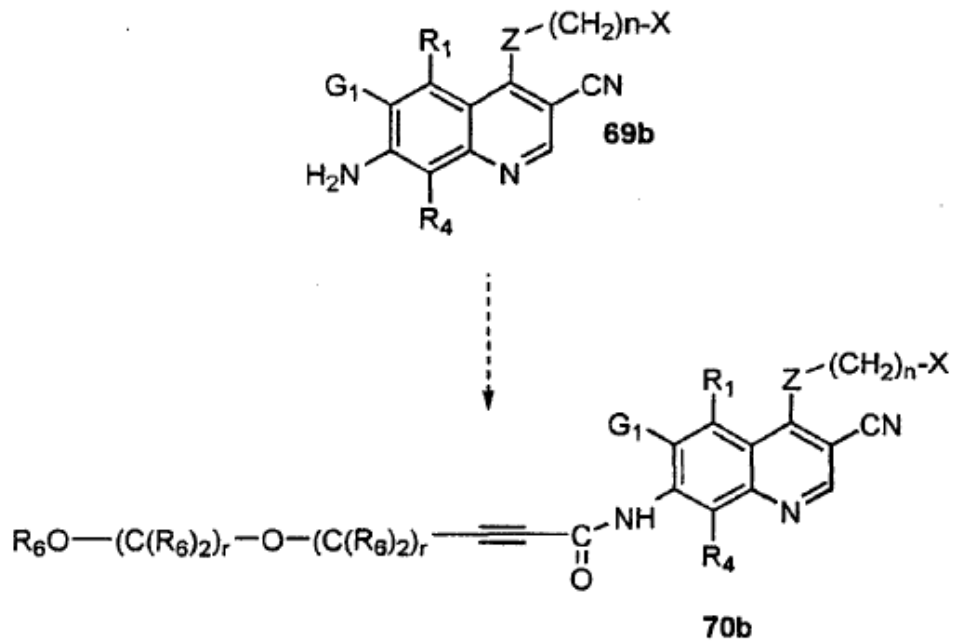




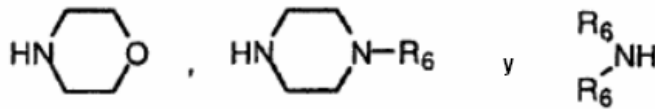
DIAGRAMA DE FLUJO 10



Aplicando procedimientos similares a los descritos anteriormente, **69b** se puede convertir en los compuestos de la presente invención representados por **70b**.



Los compuestos de la presente invención representados por la Fórmula **76** y **77** se preparan como se muestra más adelante en el Diagrama de flujo **11**, en el que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_6$  y  $n$  se han definido anteriormente y las aminas  $\text{HN}(\text{R}'')_2$  se seleccionan del grupo:

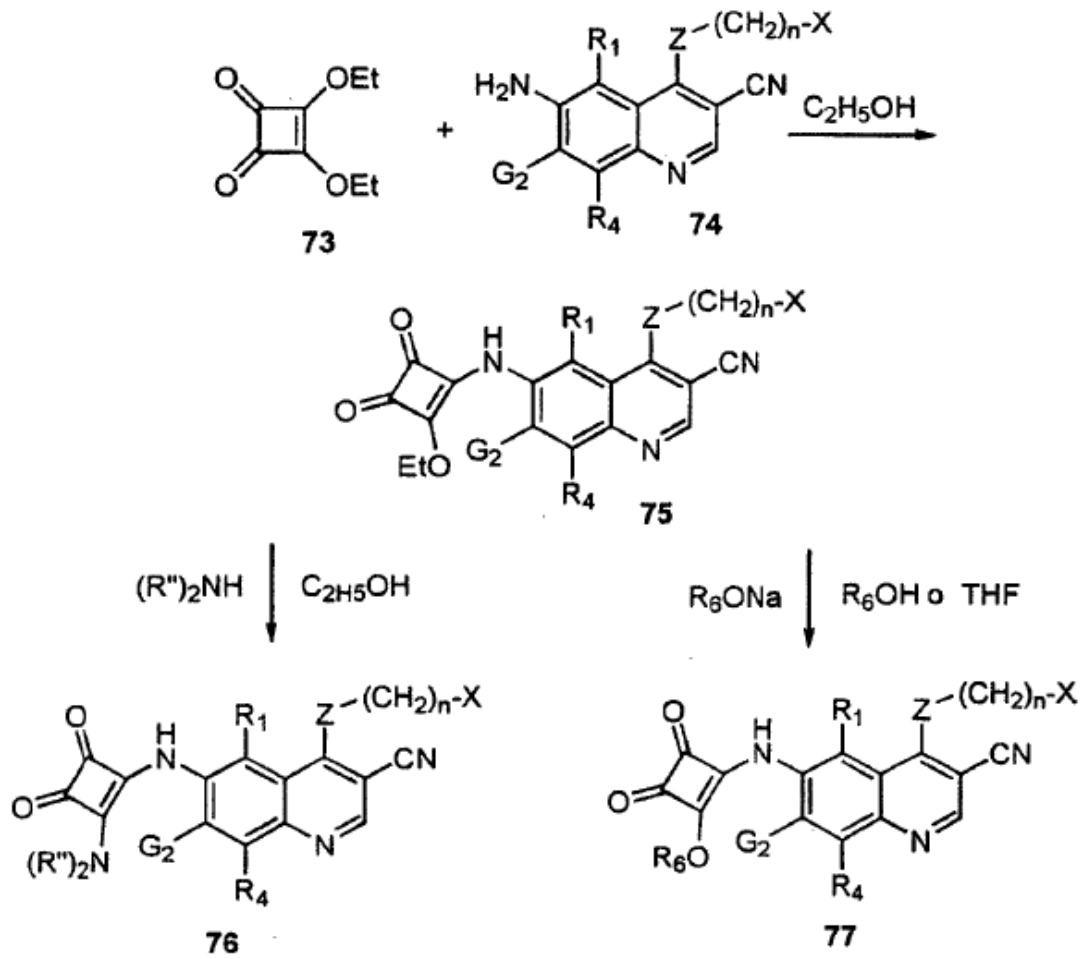


5

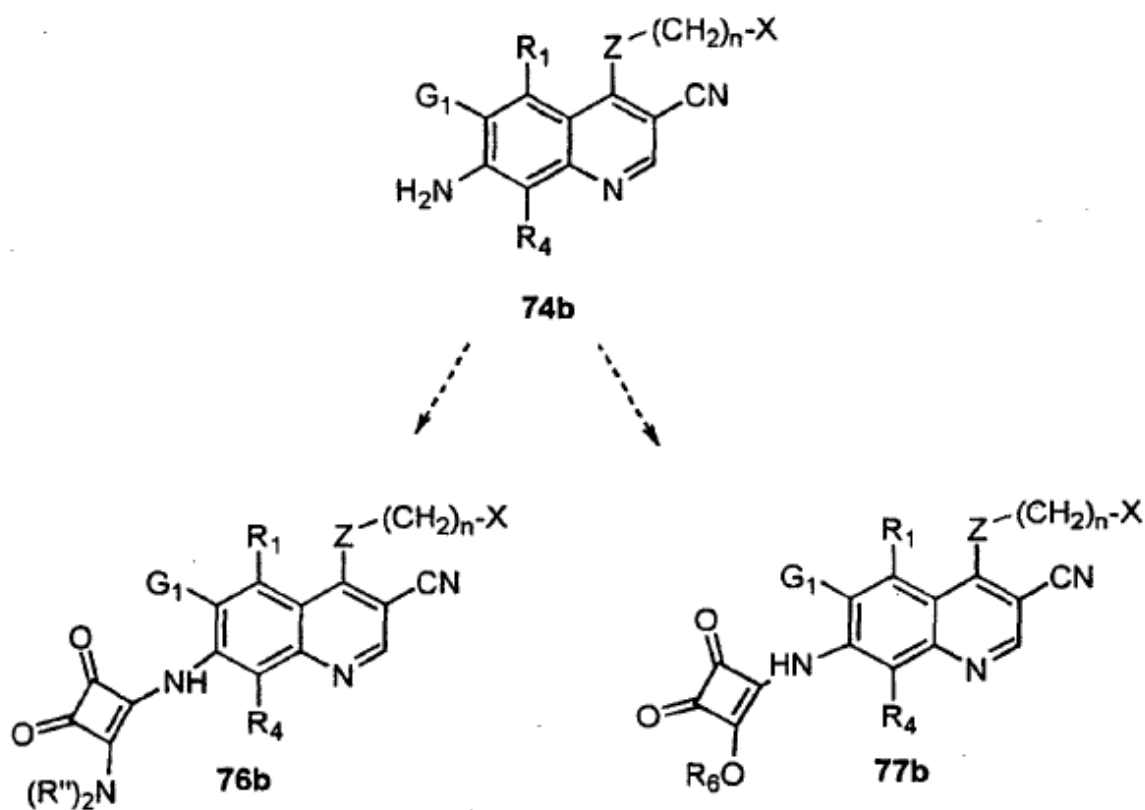
Sometiendo a reflujo **73** y **74** en un disolvente tal como etanol se obtiene el producto intermedio **75**, que puede reaccionar con una amina en etanol a reflujo, para dar los compuestos de la presente invención representados por la Fórmula **76**. El tratamiento de **75** con un exceso de un alcóxido de sodio en un disolvente inerte o en un disolvente del que se obtiene el alcóxido da los compuestos de la presente invención de Fórmula **77**.

10

DIAGRAMA DE FLUJO 11

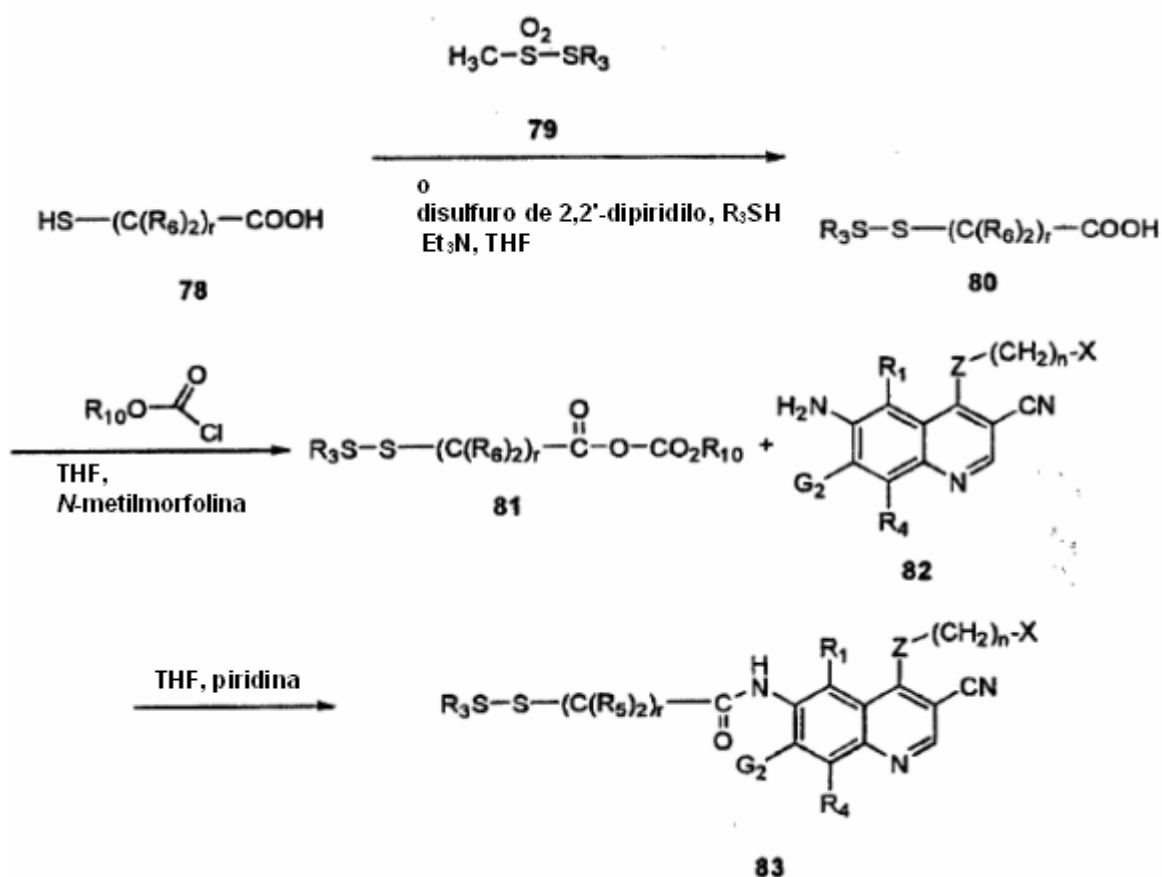


De manera similar a la descrita anteriormente, **74b** se puede convertir en **76b** o **77b**.

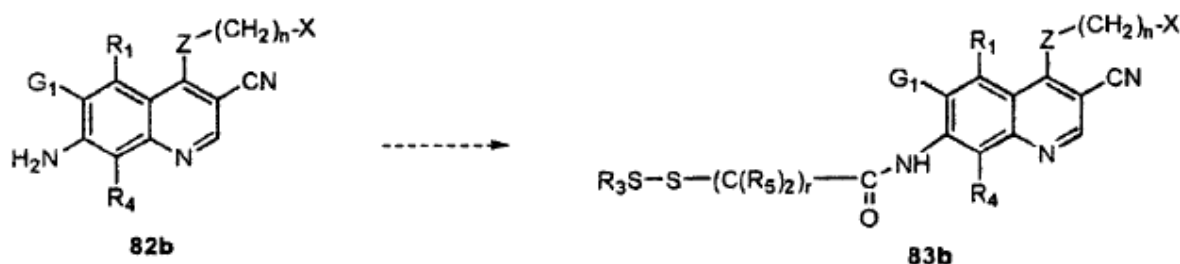


5 Los compuestos de la presente invención representados por la Fórmula **83** se pueden preparar como se muestra en el Diagrama de flujo **12**, en el que  $R_1$ ,  $G_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_3$ ,  $R_{10}$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $n$  y  $r$  son como se han definido anteriormente. La reacción de los ácidos mecaptocarboxílicos **78** con los reactivos **79** da los compuestos representados por la Fórmula **80**. Como alternativa, **80** se puede preparar a partir del mercaptano  $R_3SH$  usando el ácido mercapto **78**, trietilamina y disulfuro de 2,2'-dipiridilo. La formación de anhídrido mixto para dar **81**, seguida de la condensación con las 6-amino-3-cianoquinolinas **82**, dan los compuestos de la presente invención.

## DIAGRAMA DE FLUJO 12

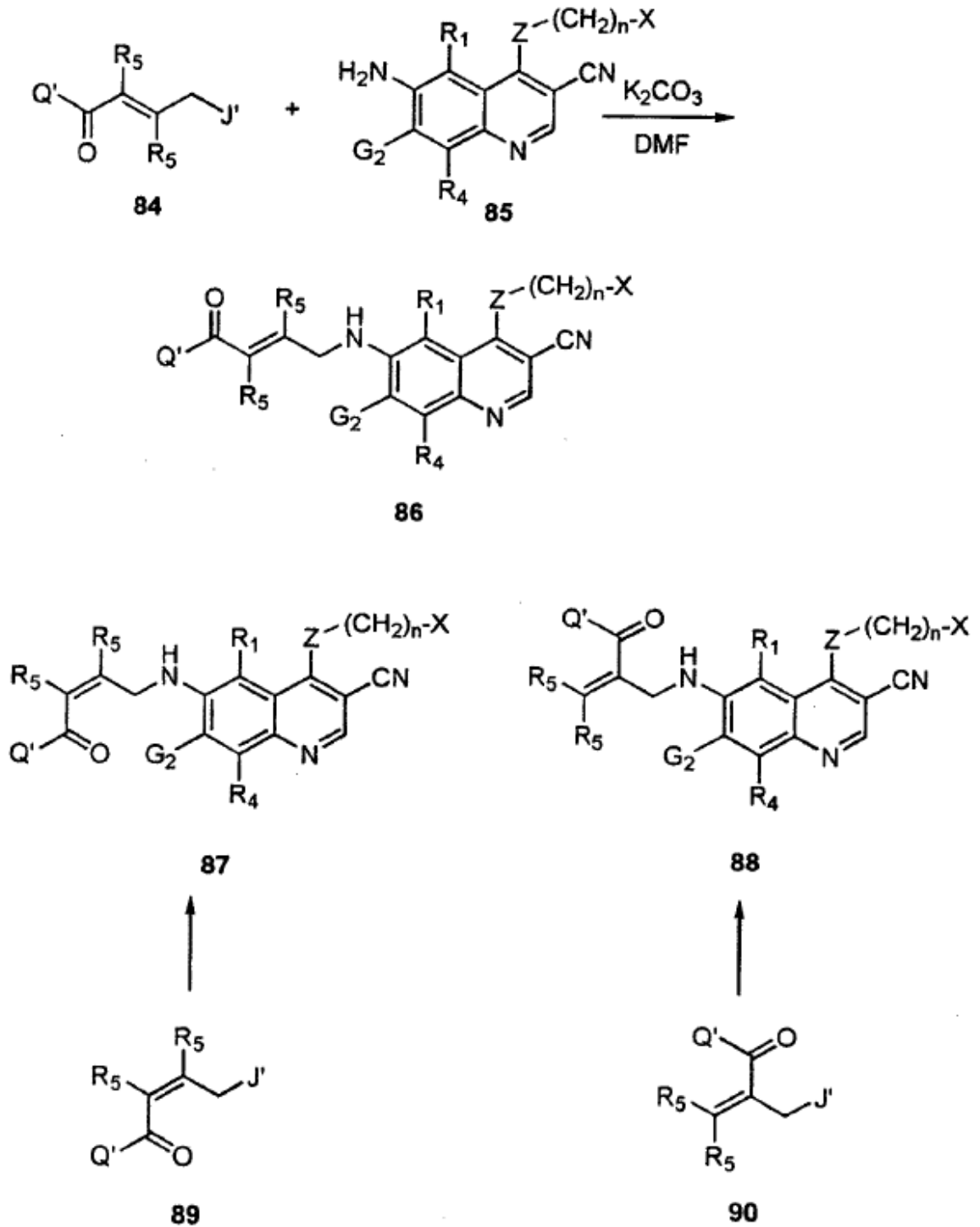


Aplicando procedimientos similares a los descritos anteriormente, **82b** se puede convertir en **83b**.

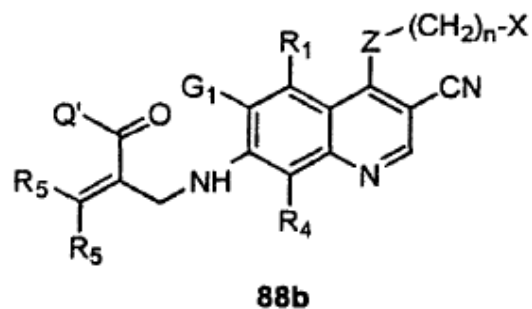
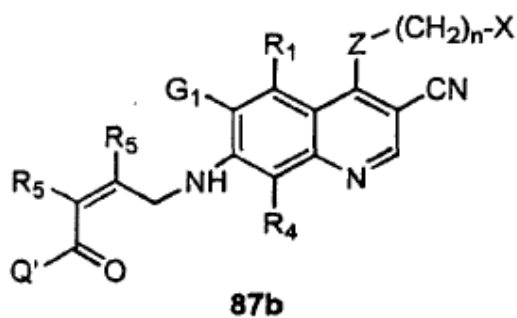
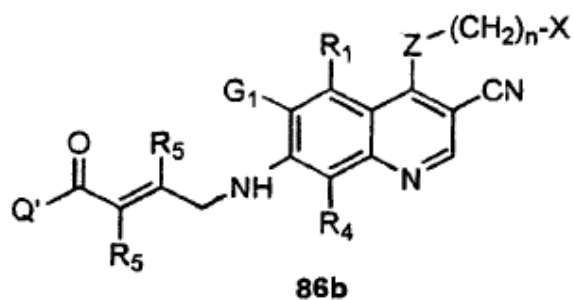
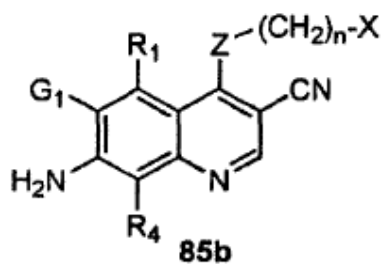


- 5 Los compuestos de la presente invención representados por la Fórmulas **86-88** se pueden preparar como se muestra en el Diagrama de flujo **13**, en el que  $\text{R}_1$ ,  $\text{G}_2$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{J}'$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Z}$  y  $n$  son como se han definido anteriormente.  $\text{Q}'$  es alquilo de 1-6 átomos de hidrógeno, alcoxi de 1-6 átomos de hidrógeno, hidroxilo o hidrógeno. La alquilación de **84** con las 6-amino-3-cianoquinolinas **85** se puede realizar mediante el calentamiento en un disolvente inerte tal como *N,N*-dimetilformamida usando una base tal como carbonato de potasio, para dar los compuestos de la presente invención representados por la Fórmula **86**. Cuando  $\text{Q}'$  es alcoxi, el grupo éster se puede hidrolizar para formar un ácido, usando una base tal como hidróxido de sodio en metanol. De manera similar, usando los productos intermedios **89** y **90**, se pueden preparar los compuestos de la presente invención representados por las Fórmulas **87** y **88**, respectivamente.
- 10

DIAGRAMA DE FLUJO 13

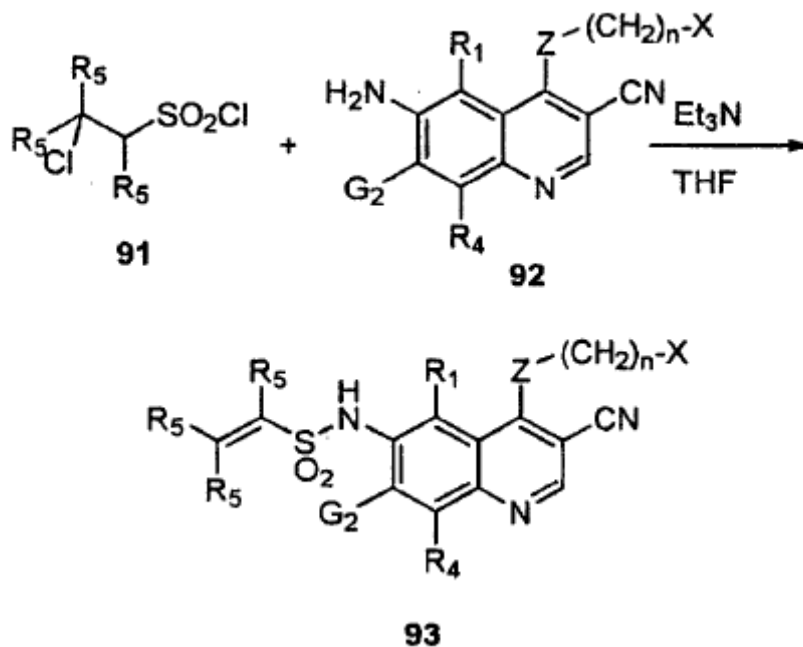


Aplicando procedimientos similares a los descritos anteriormente, **85b** se puede convertir en **86b-88b**.



5 Los compuestos de la presente invención representados por la Fórmula 93 se pueden preparar como se muestra en el Diagrama de flujo 14, en el que R<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X, Z y n son como se han definido anteriormente. La reacción del reactivo 91 con las 6-amino-3-cianoquinolinas 92 se realiza usando un exceso de una base orgánica, tal como trietilamina, y un disolvente inerte tal como tetrahydrofurano, para dar los compuestos de la presente invención representados por la Fórmula 93.

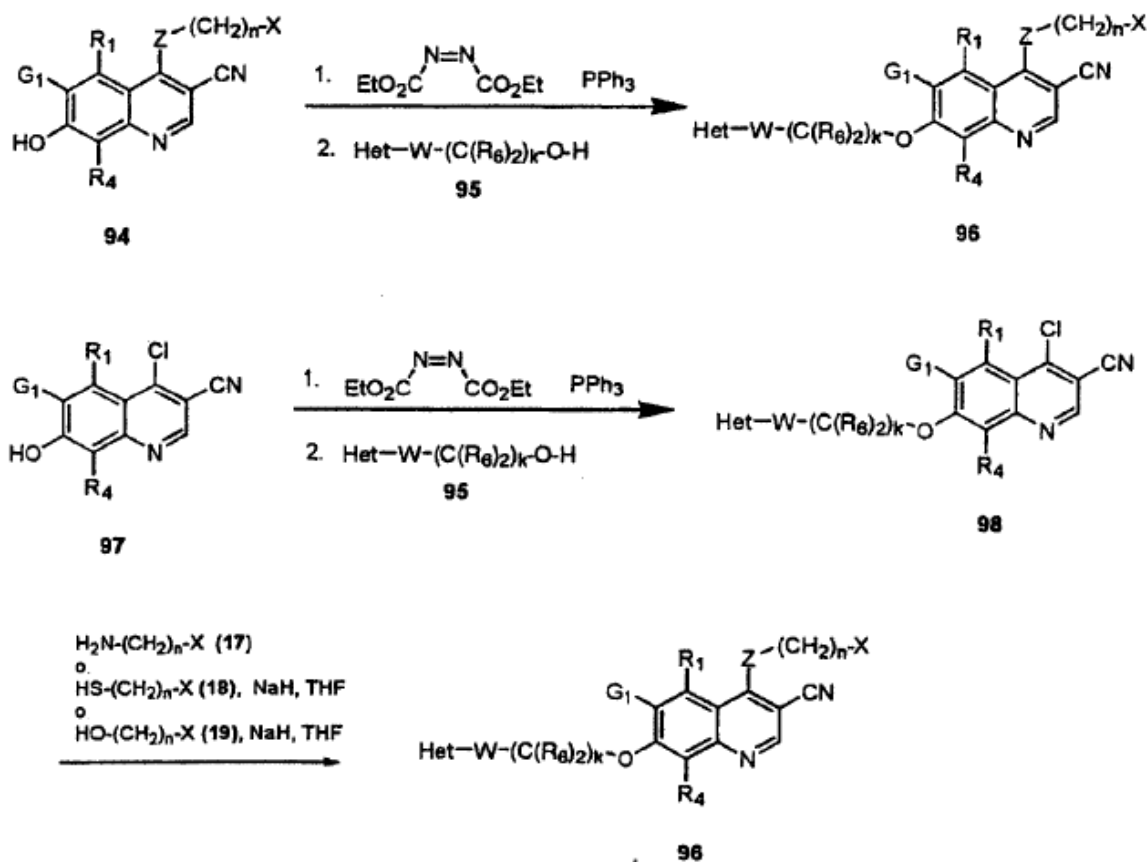
## DIAGRAMA DE FLUJO 14



5 Los compuestos de la presente invención representados por la Fórmula **96** se pueden preparar como se muestra en el Diagrama de flujo **15**, en el que  $R_1$ ,  $G_1$ ,  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $W$ ,  $Het$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $k$  y  $n$  son como se han definido anteriormente, mediante la reacción de Mitsunobu del fenol **94** y un alcohol **95** en un disolvente inerte. Como alternativa, se puede aplicar la reacción de Mitsunobu al compuesto **97**, para dar **98**. Este compuesto se puede convertir en **96** como se ha descrito anteriormente en el Diagrama de flujo **4**. El heterociclo se puede introducir en la posición 6, usando los correspondientes compuestos, en los que  $G_1$  es hidroxilo y  $G_2$  está situado en la posición 7.



## DIAGRAMA DE FLUJO 15



Hay ciertas manipulaciones de grupos funcionales que son útiles para la preparación de los compuestos de la presente invención y que se pueden aplicar a diversas 3-cianoquinolinas intermedias, así como a los compuestos finales de la presente invención. Estas manipulaciones se refieren a los sustituyentes  $R_1$ ,  $G_1$ ,  $G_2$  o  $R_4$ , que se sitúan en las 3-cianoquinolinas mostradas en los diagramas de flujo anteriores. A continuación, se describen algunas de estas manipulaciones de grupos funcionales.

Cuando uno o más de  $R_1$ ,  $G_1$ ,  $G_2$  o  $R_4$  es un grupo nitro, se puede convertir en el correspondiente grupo amino por reducción, usando un agente reductor tal como hierro en ácido acético, o por hidrogenación catalítica. Cuando uno o más de  $R_1$ ,  $G_1$ ,  $G_2$  o  $R_4$  es un grupo amino, se puede convertir en el correspondiente grupo dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono por alquilación con al menos dos equivalentes de un haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por calentamiento en un disolvente inerte o por alquilación reductora, usando un aldehído de 1 a 6 átomos de carbono y un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio. Cuando uno o más de  $R_1$ ,  $G_1$ ,  $G_2$  o  $R_4$  es un grupo metoxi, se puede convertir en el correspondiente grupo hidroxilo por reacción con un agente de desmetilación tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte, o por calentamiento con cloruro de piridinio, con o sin disolvente. Cuando uno o más de  $R_1$ ,  $G_1$ ,  $G_2$  o  $R_4$  es un grupo amino, se puede convertir en el correspondiente grupo alquilsulfonamido, alquensulfonamido o alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, mediante la reacción con un cloruro de alquilsulfonilo, cloruro de alquensulfonilo o cloruro de alquilsulfonilo, respectivamente, en un disolvente inerte usando un catalizador básico tal como trietilamina o piridina. Cuando uno o más de  $R_1$ ,  $G_1$ ,  $G_2$  o  $R_4$  es un grupo amino, se puede convertir en el correspondiente grupo alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono por alquilación con un equivalente de un haluro de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por calentamiento en un disolvente inerte o por alquilación reductora, usando un aldehído de 1 a 6 átomos de carbono y un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio en un disolvente práctico tal como agua o alcohol, o mezclas de los mismos. Cuando uno o más de  $R_1$ ,  $G_1$ ,  $G_2$  o  $R_4$  es hidroxilo, se puede convertir en el correspondiente grupo alcanilo de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro, anhídrido o anhídrido mixto de ácido carboxílico apropiado en un disolvente inerte, usando piridina o una trialkilamina como catalizador. Cuando uno o más de  $R_1$ ,  $G_1$ ,  $G_2$  o  $R_4$  es hidroxilo, se puede convertir en el correspondiente grupo alquenoilo de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro, anhídrido o anhídrido mixto de ácido carboxílico apropiado en un disolvente inerte, usando piridina o una trialkilamina como catalizador. Cuando uno o más de  $R_1$ ,  $G_1$ ,  $G_2$  o  $R_4$  es hidroxilo, se puede convertir en el correspondiente grupo alquilo de 1-6 átomos de carbono por reacción con un cloruro, anhídrido o anhídrido

mixto de ácido carboxílico apropiado en un disolvente inerte usando piridina o a trialkilamina como catalizador. Cuando uno o más de R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> o R<sub>4</sub> es un grupo carboxi o carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, se puede convertir en el correspondiente grupo hidroximetilo por reducción con un agente reductor apropiado tal como borano, borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte; el grupo hidroximetilo, a su vez, se puede convertir en el correspondiente grupo halometilo por reacción en un disolvente inerte con un reactivo halogenante tal como tribromuro de fósforo, para dar un grupo bromometilo, o pentacloruro de fósforo, para dar un grupo clorometilo. El grupo hidroximetilo se puede acilar con un cloruro, anhídrido o anhídrido mixto de ácido apropiado en un disolvente inerte, usando piridina o una trialkilamina como catalizador, para dar los compuestos de la presente invención con el correspondiente grupo alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, grupo alquenoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono o grupo alquinoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono. Cuando uno o más de R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> o R<sub>4</sub> es un grupo halometilo, se puede convertir en un grupo alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono por sustitución del átomo de halógeno con un alcóxido de sodio en un disolvente inerte. Cuando uno o más de R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> o R<sub>4</sub> es un grupo halometilo, se puede convertir en un grupo aminometilo, grupo *N*-alquilaminometilo de 2-7 átomos de carbono o grupo *N,N*-dialquilaminometilo de 3-14 átomos de carbono por sustitución del átomo de halógeno con amonio, una amina primaria o secundaria, respectivamente, en un disolvente inerte.

Además de los procedimientos descritos anteriormente en el presente documento, existe una serie de solicitudes de patentes que describen procedimientos que son útiles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Aunque estos procedimientos describen la preparación de ciertas quinazolinas, también son aplicables a la preparación de las correspondientes 3-cianoquinolinas sustituidas. Los procedimientos químicos descritos en la solicitud WO-9633981 se pueden usar para preparar las 3-cianoquinolinas intermedias usadas en la presente invención en las que R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> o R<sub>4</sub> son grupos alcoxialquilamino. Los procedimientos químicos descritos en la solicitud WO-9633980 se pueden usar para preparar las 3-cianoquinolinas intermedias usadas en la presente invención en las que R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> o R<sub>4</sub> son grupos aminoalquilalcoxi. Los procedimientos químicos descritos en la solicitud WO-9633979 se pueden usar para preparar las 3-cianoquinolinas intermedias usadas en la presente invención en las que R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> o R<sub>4</sub> son grupos alcoxialquilamino. Los procedimientos químicos descritos en la solicitud WO-9633978 se pueden usar para preparar las 3-cianoquinolinas intermedias usadas en la presente invención en las que R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> o R<sub>4</sub> son grupos aminoalquilalcoxi. Los procedimientos químicos descritos en la solicitud WO-9633977 se pueden usar para preparar las 3-cianoquinolinas intermedias usadas en la presente invención en las que R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> o R<sub>4</sub> son grupos aminoalquilalcoxi. Aunque las solicitudes de patentes anteriores describen compuestos en los que el grupo funcional indicado se ha introducido en la posición 6 de una quinazolina, se pueden usar las mismas técnicas químicas para introducir los mismos grupos en posiciones ocupadas por los sustituyentes R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos representativos de la presente invención se evaluaron en varios procedimientos de ensayo farmacológico convencionales que demostraron que los compuestos de la presente invención poseen una significativa actividad como inhibidores de las proteínas tirosina quinasa y que son agentes antiproliferativos. En base a la actividad demostrada en los procedimientos de ensayo farmacológico convencionales, los compuestos de la presente invención son, por tanto, útiles como agentes antineoplásicos. A continuación, se muestran los procedimientos de ensayo usados y los resultados obtenidos.

#### Inhibición de la quinasa que actúa como receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) usando enzima recombinante

Se evaluó la capacidad de compuestos representativos de ensayo para inhibir la fosforilación del residuo de tirosina de un sustrato peptídico catalizado por la enzima quinasa que actúa como receptor del factor de crecimiento epidérmico. El sustrato peptídico (RR-SRC) tiene la secuencia arg-arg-leu-ile-glu-asp-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly. La enzima usada en este ensayo es el dominio citoplasmático, marcado con His, del EGFR. Se construyó un baculovirus recombinante (vHcEGFR52) que contenía el ADNc del EGFR, que codifica los aminoácidos 645-1186, precedido por Met-Ala-(His)<sub>6</sub>. Se infectaron células Sf9 en placas de 100 mm a una mdi de 10 ufp/célula, y las células se recogieron 48 h después de la infección. Se preparó un extracto citoplasmático usando Triton X-100 al 1 % y se aplicó a una 50 columna de Ni-NTA. Tras lavar la columna con imidazol 20 mM, se eluyó el HcEGFR con imidazol 250 mM (en Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 50 mM, pH 8,0, NaCl 300 mM). Se sometieron las fracciones recogidas a diálisis frente a HEPES 10 mM, pH 7,0, NaCl 50 mM, glicerol al 10 %, 1 ug/ml de antipaína y leupeptina y Pefabloc SC 0,1 mM. La proteínas se congelaron en hielo seco/metanol y se almacenaron a -70 °C.

Los compuestos de ensayo se prepararon en 10 mg/ml de soluciones madre en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 %. Antes del experimento, se diluyeron las soluciones madre hasta 500 uM con DMSO al 100 % y después se prepararon diluciones en serie hasta alcanzar la concentración deseada con tampón HEPES (HEPES 30 mM pH 7,4).

Para la reacción enzimática, se añadieron 10 µl de cada inhibidor (a diversas concentraciones) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. A continuación, se añadieron 3 µl de enzima (dilución 1:10 en HEPES 10 mM, pH 7,4, para una concentración final de 1:120). Se dejó reposar la mezcla durante 10 min en hielo, tras lo que se añadieron 5 µl de péptido (concentración final de 80 µM), 10 µl de tampón x 4 (Tabla A), 0,25 µl de <sup>33</sup>P-ATP y 12 µl de H<sub>2</sub>O. Se dejó transcurrir la reacción durante 90 min a temperatura ambiente y después se transfirió todo el volumen a papeles de filtro P81 previamente cortados. Se lavaron los discos de papel de filtro 2 veces con ácido fosfórico al 0,5 % y se

midió la radiactividad usando un contador de centelleo líquido.

Tabla A

<u>Reactivo</u>	<u>Final</u>	<u>100 Reacciones</u>
HEPES 1 M (pH 7,4)	12,5 mM	50 µl
Na <sub>3</sub> VO <sub>4</sub> 10 mM	50 uM	20 µl
MnCl <sub>2</sub> 1 M	10 mM	40 µl
ATP 1 mM	20 uM	80 µl
<sup>33</sup> P-ATP	2,5 uCi	25 µl

5 Los datos de inhibición para los compuestos representativos de la invención se muestran más adelante en la Tabla 1. La CI<sub>50</sub> es la concentración de compuesto de ensayo necesaria para reducir en un 50 % la cantidad total de sustrato fosforilado. El % de inhibición del compuesto de ensayo se determinó para al menos tres concentraciones diferentes y el valor de CI<sub>50</sub> se calculó a partir de la curva de respuesta a la dosis. El % de inhibición se calculó con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [\text{CPM}(\text{fármaco}) / \text{CPM}(\text{control})] \times 100$$

10 en la que CPM(fármaco) está en unidades de recuentos por minuto y es un número que expresa la cantidad de ATP radiomarcado (g-<sup>33</sup>P) incorporado en el sustrato peptídico RR-SRC por la enzima tras 90 minutos a temperatura ambiente en presencia del compuesto de ensayo, medida por recuento de centelleo líquido. CPM(control) está en unidades de recuento por minuto y es un número que expresa la cantidad de ATP radiomarcado (g-<sup>33</sup>P) incorporado en el sustrato peptídico RR-SRC por la enzima tras 90 minutos a temperatura ambiente en ausencia del compuesto de ensayo, medida por recuento de centelleo líquido. Los valores de CPM se corrigieron en cuanto a los recuentos de fondo producidos por el ATP en ausencia de la reacción enzimática. Los valores de CI<sub>50</sub> de la Tabla 1 son las medias de las determinaciones individuales.

15

Tabla 1 (enzima recombinante)  
Inhibición de la quinasa que actúa como receptor del factor de crecimiento epidérmico

<u>Compuesto</u>	<u>CI<sub>50</sub> (µM)</u>	<u>Número de ensayos</u>
72	0,006	1
74	0,01	1
75	0,0004	2
76	0,01	2
77	0,006	1
79	0,00036	3
82	0,05	1
93	1,0	1
95	0,005	1
96	0,1	1
108	0,026	2
106	0,013	2
107	0,5	1
109	0,007	2
89	0,01	1
115	0,005	1
91	0,015	1
119	0,00005	1
103	0,008	2

20 En este procedimiento de ensayo farmacológico convencional, primero se inmoviliza un sustrato peptídico biotinilado en placas de microvaloración recubiertas de neutravidina. A continuación, se añaden el fármaco de ensayo, la quinasa de células epiteliales (ECK), Mg<sup>++</sup>, vanadato de sodio (un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa) y un tampón apropiado para mantener el pH (7,2) a los pocillos de la placa de microvaloración que contiene el sustrato inmovilizado. Después, se añade ATP para iniciar la fosforilación. Tras la incubación, se lavan las placas de ensayo con un tampón adecuado, dejando que permanezca el péptido fosforilado, que se expone a un anticuerpo monoclonal anti-fosfotirosina conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP). Se lavan otra vez las placas tratadas con anticuerpo y se cuantifica la actividad HRP de cada pocillo, como un reflejo del grado de fosforilación del sustrato. Este formato no radiactivo se usó para identificar inhibidores de la actividad tirosina quinasa ECK,

25

donde  $CI_{50}$  es la concentración de fármaco que inhibe en un 50 % la fosforilación del sustrato. Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de la presente invención se presentan en la Tabla 2. Las múltiples entradas para un compuesto dado indican que se ensayó varias veces.

#### Inhibición del receptor que contiene el dominio de inserción de la quinasa (KDR; el dominio catalítico del receptor de VEGF)

En este procedimiento de ensayo farmacológico convencional, se mezcla la proteína KDR, en presencia o ausencia de un compuesto inhibidor, con un sustrato peptídico que se va a fosforilar (un copolímero de ácido glutámico y tirosina, E:Y (4:1)) y otros cofactores tales como  $Mg^{++}$  y vanadato de sodio (una inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa) en un tampón apropiado para mantener el pH (7,2). A continuación, se añaden ATP y un marcador radiactivo (ATP marcado bien con  $P^{32}$  o con  $P^{33}$ ), para iniciar la fosforilación. Tras la incubación, se cuantifica el fosfato radiactivo asociado a la fracción insoluble en ácido de la mezcla de ensayo, como reflejo de la fosforilación del sustrato. Este formato radiactivo se usó para identificar inhibidores de la actividad tirosina quinasa KDR, donde la  $CI_{50}$  es la concentración de fármaco que inhibe en un 50 % la fosforilación del sustrato. Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de la presente invención se presentan en la Tabla 2. Las múltiples entradas para un compuesto dado indican que se ensayó varias veces.

#### Ensayo de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK)

Para evaluar los inhibidores de la MAP quinasa (proteína quinasa activada por mitógenos) se usó una procedimiento de ensayo farmacológico convencional acoplado de dos componentes, que mide la fosforilación de un residuo de serina/treonina en una secuencia apropiada del sustrato en presencia y ausencia de un posible inhibidor. Se usó primero la MEK 1 recombinante humana (MAPKK) para activar la ERK2 recombinante humana (MAPK), y se incubó la MAPK (ERK) activada con sustrato (péptido MBP o péptido MYC) en presencia de ATP,  $Mg^{+2}$  y ATP radiomarcado con  $^{33}P$ . El péptido fosforilado se capturó en un filtro de fosfocelulosa P 81 (filtro de papel, o embebido en la placa de microvaloración), se lavó y se realizó el recuento mediante procedimientos de centelleo.

Los sustratos peptídicos usados en el ensayo son MBP, sustrato peptídico (APRTPGGRR) o sustrato Myc sintético (KKFELLTPPLSPSRR•5 TFA). Las enzimas recombinantes usadas se prepararon en forma de proteínas de fusión con GST de la ERK 2 humana y la MEK 1 humana. Las muestras de inhibidor se prepararon como soluciones madre x 10 en DMSO al 10 % y se usó una parte alícuota apropiada para suministrar bien 10 ug/ml para una sola dosis de exploración, o una concentración final de 100, 10, 1 y 0,1 uM, para obtener una curva de respuesta a la dosis. Las concentraciones finales de DMSO fueron inferiores o iguales al 1 %.

La reacción se llevó a cabo de la siguiente manera, en tampón para quinasa, Tris 50 mM, pH 7,4 en un volumen de reacción de 50 ul. Se añadió al tubo el volumen apropiado de tampón para quinasa y la muestra de inhibidor. Se añadió la dilución apropiada de enzima, para dar 2-5 ug de MAPK (Erk) recombinante por tubo. Se incubó el inhibidor con MAPK (Erk) durante 30 min a 0 °C. Se añadió Mek (MAPKK) recombinante (0,5-2,5 ug) o Mek completamente activada (0,05-0,1 unidades), para activar la Erk, y se incubó durante 30 min a 30 °C. Después, se añadieron el sustrato y gamma  $^{33}P$  ATP, para dar una concentración final de 0,5-1 mM de MBPP o 250-500 uM de Myc; 0,2-0,5 uCi de gamma P 33 ATP/tubo, y una concentración final de ATP de 50  $\mu$ M. Las muestras se incubaron a 30 °C durante 30 minutos, y se detuvo la reacción añadiendo 25  $\mu$ l de TCA al 10 % enfriado con hielo. Tras enfriar las muestras en hielo durante 30 min, se transfirieron 20  $\mu$ l de muestra a papel de filtro de fosfocelulosa P 81 o a un MTP apropiado con filtro P 81 embebido. Se lavaron 2 veces los papeles de filtro o MTP con un gran volumen de ácido acético al 1 %, y después 2 veces con agua. Se secaron brevemente los filtros o MTP al aire antes de añadir líquido de centelleo, y se contaron las muestras en un contador de centelleo apropiado ajustado para leer el isótopo  $^{33}P$ . Las muestras incluían un control positivo (enzima activada más sustrato); un control sin enzima; un control sin sustrato; muestras con diferentes concentraciones de posible inhibidor; y muestras con inhibidores de referencia (otros compuestos activos o inhibidores no específicos, tales como estaurosporina o K252 B).

Los datos en bruto se registraron como cpm. Se calculó la media de los replicados de las muestras y se corrigieron con respecto al recuento de fondo. Se tabularon las medias de los datos de cpm por grupos y se calculó el % de inhibición por un compuesto de ensayo según la fórmula (cpm corregidas del control-cpm corregidas de la muestra/control) x 100 = % de inhibición. En el caso de ensayarse varias concentraciones de inhibidor, los valores de  $CI_{50}$  (la concentración que da el 50 % de la inhibición) se determinaron gráficamente a partir de la curva de respuesta a la dosis para el % de inhibición o mediante un programa de ordenador apropiado. Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de la presente invención se presentan en la Tabla 2, en la que puede haber entradas separadas para un mismo compuesto, lo que indica que el compuesto se evaluó más de una vez.

TABLA 2

Inhibición del receptor que contiene el dominio de inserción de la quinasa (KDR), la quinasa de células epiteliales (Eck) y la proteína quinasa activada por mitógenos (Mek-Erk)

Ejemplo	VEGF ( $\mu\text{M}$ )	Eck ( $\mu\text{M}$ )	Mek y Erk ( $\mu\text{M}$ )	% Inh. 2 de erbB2 ( $\mu\text{g/ml}$ )
72		> 41,724	> 100	96
74		> 42,982	> 100	95
75		> 37,284	100	
76		> 40,617	> 100	96
77		42,162	> 100	105
78		> 21,269	40	53
79		> 38,610	80	
82	>1,8315	> 1,832	30	
85		> 21,584	10	87
			4	
			1,8	
			1,8	

Inhibición del crecimiento de células cancerosas medida por el número de células

- 5 Se sembraron líneas celulares tumorales humanas en placas de 96 pocillos (250  $\mu\text{l}$ /pocillo,  $1-6 \times 10^4$  células/ml) en medio RPMI 1640, que contenía SBF (suero bovino fetal) al 5%. Veinticuatro horas después de la siembra, se añadieron los compuestos de ensayo a cinco concentraciones en intervalos logarítmicos (0,01-100 mg/ml) o a concentraciones inferiores para los compuestos más potentes. Tras 48 horas de exposición a los compuestos de ensayo, se fijaron las células con ácido tricloroacético y se tiñeron con sulforrodamina B. Tras lavar con ácido tricloroacético, se solubilizó el colorante unido en base Tris 10 mM y se determinó la densidad óptica usando un lector de placas. En las condiciones del ensayo, la densidad óptica es proporcional al número de células del pocillo. Las  $\text{Cl}_{50}$  (concentraciones que provocan un 50 % de inhibición del crecimiento celular) se determinaron a partir de las gráficas de inhibición de la proliferación. El procedimiento de ensayo se describe detalladamente en Philip Skehan *et. al*, *J. Natl. Canc. Inst.*, 82, 1107-1112 (1990). Estos datos se muestran a continuación en la Tabla 3. Se puede obtener información sobre algunas de las líneas celulares usadas en estos procedimientos de ensayo en "American Type Tissue Collection: Cell Lines and Hybridomas, 1994 Reference Guide", VIII Edición.

Tabla 3

Inhibición del crecimiento de células cancerosas medida por el número de células ( $\text{Cl}_{50}$   $\mu\text{g/ml}$ )

Ejemplo	MDAMB435	SW620	A431	SKBR3 3T3	Her2/3T3	
85	27,6	17,98	4,91	1,74		
75	0,2	0,5	0,1	0,04		
74	3,9	0,6	0,9	1,0		
72	3,5	0,4	0,9	0,8		
77	0,1	0,1	0,03	0,02		
79	0,3	0,1	0,04	0,01		
76	0,284	0,239	0,050	0,031		
78	3,194	> 5	0,369	1,495		
91	1,83	1,73	0,232	0,181	2,87	0,375
89	2,07	1,53	0,245	0,107	2,04	0,192
90	1,74	1,24	0,234	0,148	2,1	0,329
92	3,32	2,51	0,283	0,188	2,79	0,35

20 Inhibición *in vivo* del crecimiento de tumores epidermoides humanos (A431)

- En los procedimientos de ensayo farmacológico convencionales *in vivo*, se usaron ratones hembras BALB/c nu/nu (Charles River, Wilmington, Mass.). Se cultivaron *in vitro* células de carcinoma epidermoide humano A-431 (American Type Culture Collection, Rockville, Maryland N° CRL-155) como se ha descrito anteriormente. Se inyectó, por vía subcutánea, una unidad de  $5 \times 10^6$  células en ratones. Cuando los tumores alcanzaron una masa de entre 100 y 150 mg, los ratones se asignaron de forma aleatoria a grupos de tratamiento (día cero). Los ratones se trataron i.p. o p.o. una vez al día en los días 1, 5 y 9 o en los días 1 a 10 posteriores a la estadificación con dosis de 80, 40 o 20, o 10 mg/kg/dosis del compuesto que se iba a evaluar en Klucel al 0,2%. Los animales control no recibieron fármaco. Se determinó la masa tumoral cada 7 días [(longitud x anchura<sup>2</sup>)/2] durante 28 días tras la estadificación. Se determinó el crecimiento relativo del tumor (masa tumoral media en los días 7, 14, 21 y 28 dividida entre la masa tumoral media en el día cero) para cada grupo de tratamiento. Se determinó el % de T/C

(tumor/control) dividiendo el crecimiento relativo del tumor del grupo tratado entre el crecimiento relativo del tumor del grupo placebo y multiplicando por 100. Un compuesto se considera activo si el % de T/C resulta ser significativamente inferior al 100 %.

- 5 La capacidad del compuesto del Ejemplo 92 para inhibir el crecimiento de los tumores epidermoides humanos (A431) *in vivo* se demuestra en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Inhibición <i>in vivo</i> del crecimiento de tumores epidermoides humanos (A431) en ratones por el compuesto del Ejemplo 92									
a	b	c,d	b	c,d	b	c,d	b	c,d	e
Tratamiento con fármaco (mg/kg/dosis)	Día 7	% de T/C	Día 14	% de T/C	Día 20	% de T/C	Día 28	% de T/C	S/T
Metocel al 0,5 % Tween 80 al 0,4 %	5,51		10,43		12,36		14,18		10/10
Ejemplo 92 (40 PO)	1,49	27*	1,58	15*	2,60	21*	6,22	44	5/5
Ejemplo 92 (10 PO)	3,94	72	10,41	100	14,76	119	22,51	159	5/5

a) Compuesto administrado del día 1 al 10 p.o.  
b) **Crecimiento relativo del tumor =  $\frac{\text{Masa tumoral media el día 7, 14, 21, 28}}{\text{Masa tumoral media el día 0}}$**   
c) **% de T/C =  $\frac{\text{Crecimiento relativo del tumor del grupo tratado}}{\text{Crecimiento relativo del tumor del grupo placebo}} \times 100$**   
d) Análisis estadístico (ensayo de la t de Student) del logaritmo del crecimiento relativo del tumor. \* indica una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) del crecimiento relativo del tumor del grupo tratado en comparación con el control de placebo.  
e) S/T = N° de supervivientes/ N° de tratados el día +28 posterior a la estadificación del tumor.

Como los resultados presentados en la Tabla 4 indican, el compuesto del Ejemplo 92 es un inhibidor eficaz del crecimiento tumoral *in vivo* cuando se administra oralmente a 40 mg/kg.

- 10 En la siguiente Tabla 5, se demuestra la capacidad del compuesto del Ejemplo 89 para inhibir el crecimiento de los tumores epidermoides humanos (A431) *in vivo*.

Tabla 5

Inhibición <i>in vivo</i> del crecimiento de tumores epidermoides humanos (A431) en ratones por el compuesto del Ejemplo 89									
a	b	c,d	b	c,d	b	c,d	b	c,d	e
Tratamiento con fármaco (mg/kg/dosis)	Día 7	% de T/C	Día 14	% de T/C	Día 20	% de T/C	Día 28	% de T/C	S/T
Metocel al 0,5 % Tween 80 al 0,4 %	4,18		10,44		15,08		28,23		9/10
Ejemplo 89 (40 PO)	0,49	11*	0,58	6*	3,11	21*	7,20	26*	5/5
Ejemplo 89 (10 PO)	2,09	50*	3,37	32*	5,76	38*	7,24	26*	4/5

(Continuación)

- a) Compuesto administrado del día 1 al 10 p.o.
- b) **Crecimiento relativo del tumor =  $\frac{\text{Masa tumoral media el día 7, 14, 21, 28}}{\text{Masa tumoral media el día 0}}$**
- c) **% de T/C =  $\frac{\text{Crecimiento relativo del tumor del grupo tratado}}{\text{Crecimiento relativo del tumor del grupo placebo}} \times 100$**
- d) Análisis estadístico (ensayo de la t de Student) del logaritmo del crecimiento relativo del tumor. \* indica una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) del crecimiento relativo del tumor del grupo tratado en comparación con el control de placebo.
- e) S/T = N° de supervivientes/ N° de tratados el día +28 posterior a la estadificación del tumor.

Como los resultados presentados en la Tabla 5 indican, el compuesto del Ejemplo 89 es un inhibidor eficaz del crecimiento tumoral *in vivo* cuando se administra oralmente a 40 mg/kg y 10 mg/kg.

5 En base a los resultados obtenidos para los compuestos representativos de la presente invención, los compuestos de la presente invención son agentes antineoplásicos que son útiles en el tratamiento, o la inhibición del crecimiento de o erradicación de neoplasias. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, o la inhibición del crecimiento de o erradicación de neoplasias que expresan el EGFR, tales como las de mama, riñón, vejiga, boca, laringe, esófago, estómago, colon, ovario o pulmón. Además, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, o la inhibición del crecimiento de o erradicación de neoplasias de la mama que expresan la proteína receptora producida por el oncogén erbB2 (Her2). En base a los resultados obtenidos, los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de la poliquistosis renal.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden formular solos o se pueden combinar con uno o más vehículos farmacéuticos para su administración. Por ejemplo, disolventes, diluyentes y similares se pueden administrar por vía oral en formas tales como comprimidos, cápsulas, polvos dispersables, gránulos o suspensiones que contienen, por ejemplo, del aproximadamente 0,05 al 5 % de agente dispersante, jarabes que contienen, por ejemplo, del aproximadamente 10 al 50 % de azúcar y elixires que contienen, por ejemplo, del aproximadamente 20 al 50 % de etanol, y similares; o por vía parenteral en forma de solución o suspensión inyectable estéril que contiene del aproximadamente 0,05 al 5 % de agente dispersante en un medio isotónico. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, del aproximadamente 0,05 al aproximadamente 90 % del principio activo, combinado con el vehículo, más generalmente entre el aproximadamente 5 % y 60 % en peso.

25 La dosis eficaz de principio activo empleada puede variar dependiendo del compuesto empleado en particular, el modo de administración y la gravedad de la afección que se vaya a tratar. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran a una dosis diaria de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, administrados opcionalmente en dosis divididas de dos a cuatro veces al día, o en forma de liberación sostenida. La dosis diaria total prevista es de aproximadamente 1 a 1.000 mg, preferentemente de aproximadamente 2 a 500 mg. Las formas farmacéuticas adecuadas para un uso interno comprenden de aproximadamente 0,5 a 1.000 mg del compuesto activo bien mezclado con un vehículo sólido o líquido farmacéuticamente aceptable. Esta pauta de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas al día o se puede reducir la dosis proporcionalmente según lo indicado por las necesidades de la situación terapéutica.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, así como por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, mientras que los vehículos líquidos incluyen agua estéril, polietilenglicoles, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceites de maíz, de cacahuete y de sésamo, según sea apropiado para la naturaleza del principio activo y a la forma particular de administración deseada. También se pueden incluir, ventajosamente, adyuvantes tradicionalmente empleados en la preparación de composiciones farmacéuticas, tales como aromatizantes, colorantes, conservantes y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

40 Las composiciones farmacéuticas preferidas, desde el punto de vista de la facilidad de preparación y administración, son las composiciones sólidas, en particular los comprimidos y las cápsulas rellenas de sustancias sólidas o líquidas. Se prefiere la administración oral de los compuestos.

En algunos casos, se puede desear la administración de los compuestos directamente en las vías respiratorias en forma de aerosol.

45 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos en forma de base libre o de sal farmacológicamente aceptable se pueden preparar en agua mezclada de forma adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para su uso en inyecciones incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser líquida, para que se pueda administrar fácilmente con una jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y debe protegerse de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Para el tratamiento del cáncer, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otras sustancias antitumorales o con radioterapia. Los tratamientos con estas otras sustancias o con radioterapia se pueden administrar a la vez o en diferentes momentos de la administración de los compuestos de la presente invención. Estas terapias combinadas pueden actuar de manera sinérgica, generando una mayor la eficacia. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con antimitóticos tales como taxol o vinblastina, agentes alquilantes tales como cisplatino o ciclofosamida, antimetabolitos tales como 5-fluorouracilo o hidroxiaurea, inercialadores de ADN tales como adriamicina o bleomicina, inhibidores de la topoisomerasa tales como etopósido o camptotecina, agentes antiangiogénicos tales como angiostatina y antiestrógenos tales como tamoxifeno.

Se describen los siguientes ejemplos de trabajo.

### Ejemplo 1

#### 1,4-Dihidro-7-metoxi-4-oxoquinolin-3-carbonitrilo

Se calentó una mezcla de 30,2 g (245,2 mmol) de 3-metoxianilina y 41,5 g (245,2 mmol) de etil(etoximetilen)cianoacetato en ausencia de disolvente hasta 140 °C durante 30 minutos. Se añadieron al aceite resultante 1.200 ml de Dowtherm. Se sometió la solución a reflujo con agitación en atmósfera de nitrógeno durante 22 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se recogió y se lavó con hexanos el sólido. Se hizo recristalizar el sólido en ácido acético, dando 17 g de 1,4-dihidro-7-metoxi-4-oxoquinolin-3-carbonitrilo: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 200,9.

### Ejemplo 2

#### 1,4-Dihidro-7-metoxi-6-nitro-4-oxoquinolin-3-carbonitrilo

A una suspensión de 10 g (49,6 mmol) de 1,4-dihidro-7-metoxi-4-oxoquinolin-3-carbonitrilo en 160 ml de anhídrido trifluoroacético, se añadieron 6 g (74,9 mmol) de nitrato de amonio durante un período de 3 horas. Se agitó la mezcla durante otras dos horas. Se eliminó el exceso de anhídrido a baja presión a 45 °C. Se agitó el residuo con 500 ml de agua. Se recogió el sólido y se lavó con agua. Se disolvió el sólido en 1.000 ml de ácido acético hirviendo y se trató la solución con carbón vegetal decolorante. Se filtró la mezcla y se concentró hasta un volumen de 300 ml. La refrigeración dio lugar a un sólido, que se recogió, dando 5,4 g de 1,4-dihidro-7-metoxi-6-nitro-4-oxoquinolin-3-carbonitrilo en forma de un sólido de color marrón: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 246.

### Ejemplo 3

#### 4-Cloro-7-metoxi-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo

Se calentó una mezcla de 5,3 g (21,6 mmol) de 1,4-dihidro-7-metoxi-6-nitro-4-oxoquinolin-3-carbonitrilo y 9 g (43,2 mmol) de pentacloruro de fósforo hasta 165 °C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con hexanos y se recogió el sólido. Se disolvió el sólido en 700 ml acetato de etilo y se lavó con solución diluida fría de hidróxido de sodio. Se secó la solución sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de una lecho corto de gel de sílice, dando 5,2 g de 4-cloro-7-metoxi-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo en forma de sólido de color castaño.

### Ejemplo 4

#### 4-[(3-Bromofenil)amino]-7-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una solución de 5,2 g (19,7 mmol) de 4-cloro-7-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 3,7 g (21,7 mmol) de 3-bromo-anilina en 130 ml de metoxietanol en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción en solución diluida de bicarbonato de sodio. Se recogió el sólido y se lavó con agua y se secó al aire. Se cromatografió el sólido sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo-acetato de etilo (9:1). Se retiró el disolvente de las fracciones de producto, dando 12 g de 4-[(3-bromofenil)amino]-7-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e) M+H 399,0; 402,0.



**Ejemplo 5**6-Amino-4-[(3-bromofenil)amino]-7-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó a reflujo una mezcla de 2,05 g (5,1 mmol) de 4-[(3-bromofenil)amino]-7-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 1,37 g (25,7 mmol) de cloruro de amonio y 0,86 g (15,4 mmol) de hierro en polvo en 26 ml de agua y 26 ml metanol durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se filtró la mezcla caliente. Se separó la capa orgánica del filtrado y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiró el disolvente y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de cloroformo y acetato de etilo. Se combinaron las fracciones de producto, dando 1,3 g de 6-amino-4-[(3-bromofenil)amino]-7-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 369,1; 371,1.

**Ejemplo 6**Etiléster del ácido 2-ciano-3-(4-nitrofenilamino)acrílico

Se mezclaron 4-nitroanilina (60,0 g, 0,435 mol) y (etoximetileno)cianoacetato de etilo (73,5 g, 0,435 mol) mecánicamente en un matraz. Se calentó la mezcla hasta 100 °C durante 0,5 h, tras haberse fundido y vuelto a solidificar. Se hizo recristalizar una porción de 114 g del el producto bruto en dimetilformamida, dando 44,2 g de cristales amarillos; p.f. 227-228,5 °C.

**Ejemplo 7**1,4-Dihidroquinolin-6-nitro-4-oxo-3-carbonitrilo

Se calentó hasta 260 °C una suspensión de 25,0 g (95,8 mmol) del etiléster del ácido 2-ciano-3-(4-nitrofenilamino)acrílico en 1,0 l de Dowtherm A en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 12,5 h. Se vertió la reacción enfriada en 1,5 l de hexano. Se recogió el producto, se lavó con hexano y etanol caliente y se secó al vacío. Se obtuvieron 18,7 g de sólido de color marrón. Se obtuvo una muestra analítica por recristalización en dimetilformamida/etanol: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 216.

**Ejemplo 8**4-Cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 31,3 g (0,147 mol) de 6-nitro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carbonitrilo y 160 ml de oxiclورو de fósforo durante 5,5 h. Se eliminó al vacío el oxiclورو de fósforo, y se vertió el residuo en hielo y se neutralizó con bicarbonato de sodio. Se recogió el producto, se lavó con agua y se secó al vacío (50 °C). Se obtuvieron 33,5 g de sólido de color castaño: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 234.

**Ejemplo 9**4-[(3-Bromofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 17,0 g (73,1 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 15,1 g (87,7 mmol) de 3-bromoanilina en 425 ml de etanol durante 5 h. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio y, a continuación, se eliminó todo el material volátil al vacío. Se suspendió el residuo con hexano, y se recogió el producto y se lavó con hexano. Se lavó el producto bruto con agua y se secó al vacío (60 °C). Se obtuvieron 22,5 g de sólido amarillo. Se obtuvo una muestra analítica mediante cristalización en acetato de etilo; p.f.: 258-259 °C.

**Ejemplo 10**6-Amino-4-[(3-bromofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 4,00 g (10,8 mmol) de 4-[(3-bromofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 12,2 g (54,2 mmol) de SnCl<sub>2</sub> dihidratado en 160 ml de etanol en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,3 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se añadieron agua con hielo y bicarbonato de sodio, y se agitó la mezcla durante 2 h. La extracción con cloroformo, el tratamiento con Darco, el secado (sulfato de magnesio) y la eliminación del disolvente dieron 3,9 g de cristales marrones: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 339.

**Ejemplo 11**4-[(3,4-Dibromofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 6,20 g (26,6 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 8,00 g (31,9 mmol) de 3,4-dibromoanilina en 160 ml de etanol en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 5 h. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio y se eliminó el material volátil. Se suspendió el residuo con hexano, se recogió, se lavó con hexano y agua, y se secó. Se extrajo repetidamente el material insoluble con acetato de etilo en ebullición y, a continuación, se filtró la solución a través de gel de sílice. Se eliminó el disolvente, dando 3,80 g de sólido verde: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 449.

**Ejemplo 12**6-Amino-4-[(3,4-dibromofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 4,90 g (10,9 mmol) de 4-[(3,4-dibromofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 12,4 g (54,7 mmol) de SnCl<sub>2</sub> dihidratado en 200 ml de etanol en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,5 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la reacción con agua con hielo, se neutralizó con bicarbonato de sodio y se agitó durante 2 h. A continuación, se extrajo la solución con cloroformo, se trató con Darco, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. Tras secar al vacío (40 °C), se obtuvieron 1,25 g de sólido marrón: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 417; 419; 421.

**Ejemplo 13**10 6-Nitro-4-[(3-trifluorometilfenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 10,6 g (45,7 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 8,82 g (54,8 mmol) de 3-(trifluorometil)anilina en 270 ml de etanol en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 5 h. Se diluyó la reacción con etanol, se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se evaporó. Se suspendió el residuo con hexano, se recogió, se lavó con hexano y agua, y se secó al vacío (60 °C), dando 10,9 g de sólido amarillo. Se recristalizó una muestra de 2,00 g en etanol, dando 1,20 g de sólido amarillo brillante; p.f.: 260-261 °C.

**Ejemplo 14**6-Amino-4-[(3-trifluorometilfenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una suspensión de 6,00 g (16,8 mmol) de 6-nitro-4-[(3-trifluorometilfenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo y 18,9 g (83,3 mmol) de SnCl<sub>2</sub> dihidratado en 240 ml de etanol en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la reacción con agua con hielo, se neutralizó con bicarbonato de sodio y se agitó durante 2 h. Se extrajo el producto con cloroformo, se trató con Darco, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. Se filtró el residuo a través de gel de sílice (metanol al 10 % en cloroformo), se evaporó y se secó al vacío (40 °C), dando 4,87 g de sólido marrón: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 329.

**Ejemplo 15**25 14-(3-Bromo-fenilamino)-3-ciano-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico

Se trató una solución de 1,65 gramos (0,01 mol) de ácido 4-bromo-crotónico (Giza Braun, *J. Am. Chem. Soc.* 52, 3167 1930) en 15 ml de diclorometano con 1,74 ml (0,02 mol) de cloruro de oxalilo y 1 gota de *N,N*-dimetilformamida. Tras una hora, se eliminaron los disolventes en el rotavapor. Se recogió el cloruro de 4-bromo-crotonilo en 25 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 3,39 gramos de 6-amino-4-(3-bromo-fenilamino)-quinolin-3-carbonitrilo en 25 ml de tetrahidrofurano gota a gota. A esto, le siguió la adición gota a gota de 1,92 ml (0,011 mol) de diisopropiletamina. Tras la adición de 25 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo, se separaron las capas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y se obtuvo un sólido al vacío. Se digirió este sólido durante una hora con acetato de etilo a reflujo, a continuación, se filtró en el acetato de etilo mientras todavía estaba caliente. De este modo, se obtuvieron 3,31 gramos (68 %) de [4-(3-bromo-fenilamin)-3-ciano-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico.

**Ejemplo 16**Etiléster del ácido 2-ciano-3-(2-metil-4-nitrofenil)acrílico

Se sometió a reflujo una mezcla de 2-metil-4-nitroanilina (38,0 g, 250 mmol), (etoximetileno)cianoacetato de etilo (50,8 g, 300 mmol) y 200 ml de tolueno durante 24 h, se enfrió, se diluyó con éter-hexano 1:1 y se filtró. Se lavó el sólido blanco resultante con hexano-éter y se secó, dando 63,9 g, p.f. 180-210 °C.

**Ejemplo 17**1,4-Dihidroquinolin-8-metil-6-nitro-3-carbonitrilo

Se calentó una mezcla agitada de 64 g (230 mmol) del etiléster del ácido 2-ciano-3-(2-metil-4-nitrofenil)acrílico y 1,5 l de Dowtherm A hasta 260 °C durante 12 h, se enfrió, se diluyó con hexano y se filtró. El sólido gris así obtenido se lavó con hexano y se secó, dando 51,5 g, p.f. 295-305 °C.

**Ejemplo 18**4-Cloro-8-metil-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla agitada de 1,4-dihidroquinolin-8-metil-6-nitro-3-carbonitrilo (47 g, 200 mmol) y 200 ml de oxiclورو de fósforo durante 4 h. Se eliminó el oxiclورو de fósforo al vacío, y el residuo se agitó con cloruro de metileno a 0 °C y se trató con una suspensión de hielo y carbonato de sodio. Se separó la capa orgánica y se

lavó con agua. Se secó la solución y se concentró hasta un volumen de 700 ml. Se hizo precipitar el producto mediante la adición de hexano, y se enfrió hasta 0 °C. Se separó el sólido blanco por filtración y se secó, dando 41,6 g, p.f. 210-212 °C.

#### Ejemplo 19

##### 5 4-[(3-Bromofenil)amino]-8-metil-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla agitada de 4-cloro-8-metil-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo (14,8 g, 60 mmol), 3-bromoanilina (12,4 g, 72 mmol), clorhidrato de piridina (6,93 g, 60 mmol), y 180 ml de etoxietanol durante 1,5 h, se enfrió, se vertió en una mezcla agitada de agua y una cantidad de carbonato de sodio, dando a pH de 8-9. Se filtró el sólido amarillo resultante, se lavó con agua, se secó, se digirió en éter en ebullición, se filtró y se secó, dando 22,6 g, p.f.: 263-267 °C.

#### Ejemplo 20

##### 15 4-[(3-Bromofenil)-N-acetilamino]-8-metil-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla agitada de 4-[(3-bromofenil)amino]-8-metil-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo (15,3 g, 40 mmol), 0,37 g (3 mmol) de dimetilaminopiridina, 40 ml de anhídrido acético y 80 ml de piridina durante 3 h, y se concentró a 50 °C al vacío. Se agitó el residuo con cloruro de metileno y HCl 0,1 N. Tras filtrar a través de Celite, se lavó la capa orgánica con agua, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con ácido acético al 1 % en cloruro de metileno, dando 11,2 g de un vidrio ámbar, RMN (CDCl<sub>3</sub>) d 2,29 (grupo N-acetilo).

#### Ejemplo 21

##### 20 8-Bromometil-4-[(3-bromofenil)-N-acetilamino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla agitada de 4-[(3-bromofenil)-N-acetilamino]-8-metil-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo (10,6 g, 25 mmol), N-bromosuccinimida (6,68 g, 37,5 mmol), 0,30 g de peróxido de dibenzoilo y 200 ml de tetracloruro de carbono durante 2 h, se trató con 0,30 g más de peróxido de dibenzoilo, y se sometió a reflujo durante 2,5 h más, se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno, y se agitó con solución acuosa de bisulfito sódico. Se separó la capa orgánica y se lavó sucesivamente con agua, solución de bicarbonato de sodio y agua. Se secó la solución y se evaporó, dando 15 g de una espuma blanca, RMN (CDCl<sub>3</sub>) d 5,19 (dd, CH<sub>2</sub>Br).

#### Ejemplo 22

##### 30 4-[(3-Bromofenil)amino]-8-dimetilaminometil-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

A una solución agitada de dimetilamina en THF (2,0 M; 115 ml; 230 mmol) a 0 °C, se añadió una solución de 8-bromometil-4-[(3-bromofenil)-N-acetilamino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo (11,6 g, 23 mmol) en 115 ml de THF durante 15 min. Tras calentar hasta 25 °C, se agitó la mezcla durante 2 h. Se retiró el THF por evaporación, y el residuo se sometió a reflujo en 230 ml de metanol con 12,7 g (92 mmol) de carbonato de potasio durante 1 h. Se enfrió la mezcla, se saturó con CO<sub>2</sub> y se concentró. El residuo se dividió con cloruro de metileno y agua. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con cloruro de metileno-acetato de etilo-metanol-trietilamina, dando 6,0 g sólido amarillo, p.f.: 223-226 °C.

#### Ejemplo 23

##### 40 6-Amino-4-[(3-bromofenil)amino]-8-dimetilaminometil-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla agitada de 4-[(3-bromofenil)amino]-8-dimetilaminometil-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo (5,98 g, 14,1 mmol), hierro en polvo (2,76 g, 49 mg-átomos), ácido acético (5,67 ml, 99 mmol) y 70 ml de metanol durante 2 h y, a continuación, se evaporó para eliminar metanol. El residuo se agitó con agua durante 10 min, y se separó el sólido naranja por filtración y se lavó con ácido acético al 2 %. Se basificó todo el filtrado hasta pH 10 con hidróxido de sodio 5 N. Se extrajo el precipitado resultante con cloruro de metileno. Se lavó el extracto con agua, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo-metanol-trietilamina, dando 3,34 g de sólido ámbar; espectro de masas (electronebulización, m/e) M+H 396,2; 398,1.

#### Ejemplo 24

##### 50 6-Amino-4-[(3-yodofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 6,70 g (16,1 mmol) 4-[(3-yodofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 300 ml de etanol, y 18,2 g (80,5 mmol) de SnCl<sub>2</sub> dihidratado en atmósfera de N<sub>2</sub>. A las 2 horas, se retiró el calor, se añadió agua con hielo. Se añadió bicarbonato de sodio hasta que el pH fue básico, formándose una mezcla espesa de color amarillo. Se agitó durante 2 horas. Se extrajo con cloroformo, se agitó la porción orgánica con Darco y se filtró a través de sulfato de magnesio. Se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 3,48 g de sólido marrón

amarillento: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 387,0.

#### Ejemplo 25

##### 4-[(3-Yodofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

5 Se calentó a reflujo una mezcla de 3,10 ml (25,7 mmol) de 3-yodoanilina, 200 ml de etanol y 5,00 g (21,4 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 horas y media. Se enfrió y se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron los disolventes y se sometieron a destilación azeotrópica con etanol. Se suspendió el residuo con hexano y se recogió. Se secó al aire, se lavaron los sólidos con agua y se secaron al vacío. Se disolvieron los sólidos en 400 ml de acetato de etilo, se agitaron con Darco, se filtraron y se eliminó el disolvente. Se secaron los sólidos al vacío, dando 7,38 g de sólido amarillo: espectro de masas  
10 (electronebulización m/e): M+H = 417,0.

#### Ejemplo 26

##### 6-Amino-4-[(3-metilfenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

15 Se añadieron 253 mg de paladio sobre carbono al 10 % a un matraz de fondo redondo en atmósfera de N<sub>2</sub> y se cubrió el catalizador con 140 ml de etanol. A esto, se añadieron 2,49 g (8,18 mmol) de 6-nitro-4-[(3-metilfenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo y 640 µl (20,4 mmol) de hidrazina anhidra. Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas y 15 minutos y se filtró caliente a través de Celite. Se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 2,455 g de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 275,2.

#### Ejemplo 27

##### 6-Nitro-4-[(3-metilfenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

20 Se calentó a reflujo una mezcla de 5,00 g (21,5 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 200 ml de etanol y 2,75 ml (25,7 mmol) de 3-toluidina durante 4 horas y media. Se enfrió y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que se basificó el pH. Se separaron los disolventes y se destilaron azeotrópicamente con etanol. Se suspendieron con hexano, se recogieron y se secaron al aire. Se lavaron con agua y se secaron al vacío. Se hirvieron en acetato de etilo, se agitaron con Darco y se filtraron. Se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 4,82 g de sólido amarillo anaranjado: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 305,2.  
25

#### Ejemplo 28

##### 6-Amino-4-[(3-clorofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

30 Se calentó a reflujo una mezcla de 6,30 g (19,4 mmol) de 4-[(3-clorofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 300 ml de etanol y 21,9 g (97 mmol) de SnCl<sub>2</sub> dihidratado en atmósfera de N<sub>2</sub>. A las 2 horas y media, se retiró el calor, se añadió agua con hielo y se basificó con bicarbonato de sodio. Se agitó durante 2 horas y se extrajo con cloroformo. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtró, se separó el disolvente y se secó el residuo al vacío, dando 5,74 g de sólido marrón amarillento: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 295,1; 297,1.

#### Ejemplo 29

##### 4-[(3-Clorofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

35 Se calentó a reflujo una mezcla de 10,0 g (42,9 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 260 ml de etanol y 5,40 ml de 3-cloroanilina en atmósfera de N<sub>2</sub>. A las 4 horas, se retiró el calor, se enfrió hasta 25 °C y se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que el pH se basificó. Se separaron los disolventes y se destilaron azeotrópicamente con etanol. Se suspendió el residuo con hexano, se recogió el sólido y se secó al aire. Se lavaron los sólidos con agua y se secaron al vacío. Se disolvieron en acetato de etilo en ebullición, se agitó con Darco y se filtró. Se separó el disolvente y se secó el residuo al vacío, dando 6,5 g de sólido amarillo: espectro de masas  
40 (electronebulización m/e): M+H = 325,0; 327,0.

#### Ejemplo 30

##### 6-Amino-4-[(3-metoxifenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

45 Se añadieron 325 mg de paladio sobre carbono al 10 % a un matraz de fondo redondo en atmósfera de N<sub>2</sub> y se cubrió con 165 ml de etanol. Se añadieron 3,29 g (10,3 mmol) de 4-[(3-metoxifenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 800 µl de hidrazina anhidra y se calentó la mezcla a reflujo. A la hora y media, se filtró a través de Celite, se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 2,876 g de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 291,2.

**Ejemplo 31**4-[(3-Metoxifenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 5,00 g (21,5 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 200 ml de etanol y 3,0 ml (26,0 mmol) de m-anisidina en atmósfera de N<sub>2</sub>. A las 4 horas, se retiró el calor y se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron los disolventes y se destilaron azeotrópicamente con etanol. Se suspendieron con hexano y se recogieron cristales. Se lavaron con agua, se secaron al vacío. Se disolvieron 5,94 g de producto bruto en 320 ml de acetato de etilo en ebullición, se agitaron con Darco, se filtraron, se separó el disolvente y se secó al vacío, dando aproximadamente 5 g de sólido amarillo anaranjado: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 291,1.

**Ejemplo 32**6-Amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 5,360 g (15,6 mmol) de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 250 ml de etanol y 17,67 g (78,2 mmol) de SnCl<sub>2</sub> dihidratado en atmósfera de N<sub>2</sub>. A la hora, se retiró el calor y se añadió agua con hielo. Se basificó con bicarbonato de sodio. Se agitó durante 2 horas y se extrajo con cloroformo. Se añadió salmuera al embudo de decantación para ayudar a separar las capas. Se agitó la capa orgánica con Darco y se secó con sulfato de sodio. Se filtró, se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 4,460 g de sólido marrón amarillento: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 312,9; 315,0.

**Ejemplo 33**4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 5,00 g (21,5 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 200 ml de etanol y 3,75 g (25,8 mmol) de 3-cloro-4-fluoroanilina en atmósfera de N<sub>2</sub>. A las 3 horas y media, se retiró el calor y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que la mezcla se basificó. Se separaron los disolventes y se destilaron azeotrópicamente con etanol. Se suspendió el residuo con hexano, se recogieron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron al vacío. Se disolvieron los sólidos en 250 ml de acetato de etilo en ebullición, se agitaron con Darco y se filtraron. Se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 6,036 g de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 343,1; 345,1.

**Ejemplo 34**6-Amino-4-[(4-bromofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 3,10 g (8,40 mmol) de 4-[(4-bromofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 155 ml de etanol y 9,47 g (42,0 mmol) de SnCl<sub>2</sub> dihidratado en atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras 4 horas, se retiró el calor y se añadió agua con hielo. Se basificó con bicarbonato de sodio y se agitó durante 2 horas. Con la mezcla todavía básica, se extrajo con cloroformo, se agitó la capa orgánica con Darco y se secó con sulfato de sodio. Se filtró, se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 2,265 g de sólido marrón amarillento: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 339,0; 341,0.

**Ejemplo 35**4-[(4-Bromofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 5,00 g (21,5 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 200 ml de etanol y 4,42 g (25,8 mmol) de p-bromoanilina en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 horas. Se retiró el calor y se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio hasta basificar. Se separaron los disolventes y se destilaron azeotrópicamente con etanol. Se suspendió el residuo con hexano, se recogieron los sólidos y se secaron al aire. Se lavaron con agua y se secaron al vacío. Se hirvieron en 1,4 litros de acetato de etilo y sin disolver completamente todos los sólidos, se agitaron con Darco y se filtraron. Se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 3,524 g de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 369, 370,9.

**Ejemplo 36**6-Amino-4-[(3,4-difluorofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 4,53 g (13,9 mmol) de 4-[(3,4-difluorofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 200 ml de etanol y 15,72 g (69,4 mmol) de SnCl<sub>2</sub> dihidratado en atmósfera de N<sub>2</sub>. A la hora y media, se retiró el calor, se añadió agua con hielo y se basificó con bicarbonato de sodio. Se agitó durante 2 horas y se extrajo con cloroformo. Se agitó la capa orgánica con Darco, se secó con sulfato de sodio y se filtró. Se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 3,660 g de sólido verde amarillento: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 297,1.

**Ejemplo 37**4-[(3,4-Difluorofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 5,00 g (21,5 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 250 ml de etanol y 2,55 ml (25,8 mmol) de 3,4-difluoroanilina en atmósfera de N<sub>2</sub>. A las tres horas y media, se retiró el calor y se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron los disolventes y se destilaron azeotrópicamente con etanol. Se suspendió el residuo con hexano, se recogieron los sólidos y se secaron al aire. Se lavaron con agua y se secaron al vacío. Se disolvieron en acetato de etilo, se agitaron con Darco, se filtraron, se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 5,02 g de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 327,1.

**Ejemplo 38**6-Amino-4-[(3-cloro-4-tiofenoxifenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 6,753 g (15,6 mmol) de 4-[(3-cloro-4-tiofenoxifenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 250 ml de etanol y 17,66 g (78,0 mmol) de SnCl<sub>2</sub> dihidratado en atmósfera de N<sub>2</sub>. A las 2 horas, se retiró el calor, se añadió un gran volumen de agua con hielo y se basificó con bicarbonato de sodio. Se agitó durante 2 horas y con la mezcla todavía básica, se extrajo con cloroformo. Se agitó la capa orgánica con Darco, se secó con sulfato de sodio, se filtró, se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 5,996 g de sólido marrón amarillento: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 403,1; 405,1.

**Ejemplo 39**4-[(3-Cloro-4-tiofenoxifenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 5,00 g (21,5 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 250 ml de etanol y 6,07 g (25,6 mmol) de 3-cloro-4-tiofenoxianilina en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se retiró el calor transcurridas aproximadamente 8 horas, se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se separaron los disolventes y se destilaron azeotrópicamente con etanol. Se suspendió el residuo con hexano y se recogieron los sólidos. Se lavaron con agua y se secaron al vacío. Se disolvieron casi completamente en 400 ml de acetato de etilo, se agitaron con Darco y se filtraron. Se separó el disolvente y se hirvió en hexano para eliminar el exceso de anilina que quedaba. Se secó al vacío, dando 6,90 g de sólido rojo: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 433,1; 435,1.

**Ejemplo 40**6-Amino-4-[(3-cianofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se añadieron 100 mg de paladio sobre carbono al 10 % a un matraz de fondo redondo en atmósfera de N<sub>2</sub> y se cubrió con 50 ml de etanol. Se añadió 1,00 g (3,17 mmol) de 4-[(3-cianofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 250 µl (7,39 mmol) hidrazina anhidra y se calentó a reflujo. Se retiró el calor a las 2 horas y se filtró caliente a través de Celite. Se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 887 mg de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 286,2.

**Ejemplo 41**4-[(3-Cianofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 5,00 g (21,5 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 200 ml de etanol y 3,04 g (25,8 mmol) de 3-aminobenzonitrilo. Se retiró el calor a las 3 horas y se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron los disolventes y se secaron al aire. Se suspendió el residuo con hexano y se recogieron los sólidos. Se lavaron con agua y se secaron al vacío. Se hirvieron en un gran volumen de acetato de etilo, se recogieron los sólidos y se secaron al vacío, dando 5,15 g de sólido marrón amarillento: espectro de masas (electronebulización m/e): 316,0.

**Ejemplo 42**6-Amino-4-[(3-etinilfenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 2,00 g (6,36 mmol) de 4-[(3-etinilfenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 100 ml de etanol y 7,19 g (31,8 mmol) de SnCl<sub>2</sub> dihidratado en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se retiró el calor a las 3 horas y media, y se añadió agua con hielo. Se basificó con bicarbonato de sodio y se agitó durante 2 horas. Se extrajo con cloroformo, se agitó la capa orgánica con Darco, se secó con sulfato de sodio, se filtró, se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 1,737 g de sólido marrón amarillento: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 285,2.

**Ejemplo 43**4-[(3-Etínilfenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 5,00 g (21,5 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 200 ml de etanol y 3,82 g (32,6 mmol) de 3-etínilanilina en atmósfera de N<sub>2</sub>. A las 3 horas y media, se retiró el calor y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta basificar. Se separaron los disolventes y se destilaron azeotrópicamente con etanol. Se suspendió el residuo con hexano y se recogieron los sólidos. Se lavaron con agua y se secaron al vacío. Se disolvieron en acetato de etilo, se agitaron con Darco, se filtraron, se separó el disolvente y se secó al vacío, dando 4,544 g de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 315,1.

**Ejemplo 44**10 4-[(3-Bromo-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 3,8 g (16,33 mmol) de 4-cloro-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 3,7g (20 mmol) de 3-bromo-4- fluoruanilina en 200 ml de etanol durante 3 h. Tras eliminar el disolvente, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio. El producto se recogió en forma de un sólido amarillo pálido, 6,5 g (71 %); EM(EN) m/z 387,3; 389,2; p.f.: 269-270 °C (descompuesto).

15 **Ejemplo 45**6-Amino-4-[(3-bromo-4-fluorofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 8 g (20,67 mmol) de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 4 g (72,35 mmol) de hierro en polvo y 8,9 g (165,36 mmol) de cloruro de amonio en 240 ml de metanol y agua (proporción 2:1) durante 4 h. Se filtró la mezcla caliente, y se lavó con metanol y agua. Mediante enfriamiento, se hizo precipitar el producto del filtrado. Se recogió el sólido y se secó al vacío, dando 5,8 g (79 %) de sólido marrón amarillento; EM(EN) m/z 356,8; 358,8; p.f.: 210-212 °C.

**Ejemplo 46**4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 4,4 g (16,7 mmol) de 4-cloro-7-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 2,67 g (18,3 mmol) de 3-cloro-4-fluoro-anilina en 110 ml de metoxietanol en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con solución de bicarbonato de sodio y solución de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y, a continuación, se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol, dando 3 g de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e): 372,9.

30 **Ejemplo 47**6-Amino-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó a reflujo una mezcla de 4,88 g (13 mmol) de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 5,2 g (97,5 mmol) de cloruro de amonio y 3,3 g (58,5 mmol) de hierro en 60 ml de agua y 60 ml de metanol durante 4,5 horas. Se diluyó la mezcla con 500 ml de acetato de etilo caliente y se filtró la mezcla caliente. Se lavó la filtración con solución saturada de cloruro de sodio y, a continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol, dando 3,38 g de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 343,4.

**Ejemplo 48**40 4-(3-Bromo-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 3,52 g (9,7 mmol) de 4-cloro-7-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 2,0 g (10,7 mmol) de 3-bromo-4-fluoro-anilina en 150 ml de metoxietanol en atmósfera de nitrógeno durante 5,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con solución de bicarbonato de sodio y solución de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio y, a continuación, se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano, dando el compuesto del título.

**Ejemplo 49**6-Amino-4-(3-bromo-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo

Una mezcla de 2,9 g (6,95 mmol) de 4-[(3-bromo-4-fluorofenil)amino]-7-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 6,5 g (121,6 mmol) de cloruro de amonio y 4,05 g (73 mmol) de hierro en 50 ml de agua y 50 ml de metanol durante 6

horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo caliente y se filtró la mezcla caliente. Se lavó la filtración con solución saturada de cloruro de sodio y, a continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y metanol, dando 2,11 g de sólido amarillo claro: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 386,7 y 388,8.

## 5 Ejemplo 50

### 7-Etoxi-4-hidroxiquinolin-3-carbonitrilo

Se calentó una mezcla de 10 g (73 mmol) de 3-etoxianilina y 12,3 g (73 mmol) de (etoximetileno)cianoacetato de etilo en 90 ml de Dowther a 140 °C durante 7 horas. A esta mezcla, se añadieron 250 ml de Dowther. La solución se agitó y se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas, con la eliminación periódica del etanol por destilación. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se recogió el sólido y se lavó con hexano. Se trató el sólido bruto con etanol hirviendo y después se filtró, dando 9,86 g de sólido marrón: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 214,7.

## Ejemplo 51

### 7-Etoxi-4-hidroxi-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo

A una suspensión de 5 g (23 mmol) de 7-etoxi-4-hidroxiquinolin-3-carbonitrilo en 75 ml de anhídrido trifluoroacético, se añadieron 5,5 g (69 mmol) de nitrato de amonio durante un período de 6 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el exceso de anhídrido a baja presión a 45 °C. Se agitó el residuo con 300 ml de agua. Se recogió el sólido y se trató con etanol hirviendo, dando 3,68 g de sólido de color estaño: espectro de masas (electronebulización, m/e) 20 M+H 259,8.

## 20 Ejemplo 52

### 4-Cloro-7-etoxi-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 3,45 g (13 mmol) de 7-etoxi-4-hidroxi-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo, 5,55 g (26 mmol) de pentacloruro de fósforo y 10 ml de oxiclورو de fósforo durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con hexano y se recogió el sólido. El sólido se disolvió en 500 ml de acetato de etilo y se lavó con solución fría diluida de hidróxido de sodio. Se secó la solución sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. Se eliminó el disolvente, dando 2,1 g de un sólido de color beige: espectro de masas (electronebulización, m/e) M+H 277,7.

## Ejemplo 53

### 4-(3-Bromo-fenilamino)-7-etoxi-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 2,1 g (7,6 mmol) de 4-cloro-7-etoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 0,91 ml (8,3 mmol) de 3-bromo anilina en 100 ml de etanol en atmósfera de nitrógeno durante 4,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en solución diluida de bicarbonato de sodio. Se eliminó el etanol al vacío. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la solución y se recogió el sólido y, a continuación, se lavó con hexano. Tras secar, se obtuvieron 2,6 g de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e) M+H 412,8 y 414,9.

## Ejemplo 54

### 6-Amino-4-(3-bromo-fenilamino)-7-etoxi-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó a reflujo una mezcla de 2,5 g (6 mmol) de 4-[(3-bromofenil)amino]-7-etoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 2,4 g (45 mmol) de cloruro de amonio y 1,5 g (27 mmol) de hierro en 40 ml de agua y 40 ml de metanol durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con 500 ml de acetato de etilo caliente y se filtró la mezcla caliente. Se lavó la filtración con solución saturada de cloruro de sodio y, a continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se concentró la solución y se recogieron 1,5 de sólido beige: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 382,8 y 384,8.

## Ejemplo 55

### 8-Metoxi-4-hidroxi-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo

Se calentó una mezcla de 12,6 g (75 mmol) de 2-metoxi-4-nitroanilina y 12,7 g (75 mmol) de (etoximetileno)cianoacetato de etilo en 100 ml de Dowther a 120 °C durante una noche y a 180 °C durante 20 horas. A esta mezcla, se añadieron 300 ml de Dowther. Se agitó la solución y se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas, con la eliminación periódica del etanol por destilación. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se recogió y se lavó el sólido con hexano. Se trató el sólido bruto con etanol hirviendo y después se filtró, dando 12 g de sólido de color marrón: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 245,8.



**Ejemplo 56**4-Cloro-8-metoxi-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 4 g (16 mmol) de 8-metoxi-4-hidroxi-6-nitroquinolina-3-carbonitrilo, 6,66 g (32 mmol) de pentacloruro de fósforo y 15 ml de oxiclورو de fósforo durante 2,5 horas. Se diluyó la mezcla se diluyó con hexano y se recogió el sólido. El sólido se disolvió en 500 ml de acetato de etilo y se lavó con solución fría diluida de hidróxido de sodio. Se secó la solución con sulfato de magnesio y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. Se eliminó el disolvente, dando 2,05 g de un sólido de color castaño: espectro de masas (electronebulización, m/e) M+H 263,7.

**Ejemplo 57**10 6-Nitro-4-(3-bromo-fenilamino)-8-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla de 1,9 g (7,6 mmol) de 4-cloro-8-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo y 0,86 ml (8,3 mmol) de 3-bromoanilina en 95 ml etanol en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en solución diluida de bicarbonato de sodio. Se eliminó el etanol al vacío. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y se separó la capa orgánica y se secó sobre cloruro de sodio. Se concentró la solución y se recogió el sólido y, a continuación, se lavó con hexano. Tras secar, se obtuvieron 2,3 g de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e) M+H 398,8 y 400,8.

**Ejemplo 58**6-Amino-4-(3-bromo-fenilamino)-8-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó a reflujo una mezcla de 2,15 g (5 mmol) de 4-[(3-bromofenil)amino]-8-metoxi-6-nitro-quinolin-3-carbonitrilo, 1,95 g (37,5 mmol) de cloruro de amonio y 1,26 g (22,5 mmol) hierro en 40 ml de agua y 40 ml de metanol durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con 500 ml de acetato de etilo caliente y se filtró la mezcla caliente. Se lavó la filtración con solución saturada de cloruro de sodio y, a continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se concentró la solución y se recogieron 0,43 de sólido amarillo oscuro: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 368,9 y 370,9.

25 **Ejemplo 59**Ácido 4-clorobut-2-ianoico

Se disolvió cloruro de propargilo (2 ml, 26,84 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -78 °C. Después, se añadió de *n*-butil-litio (5,4 ml, 13,42 mmol, 2,5 M en *n*-hexano) y se agitó durante 15 min, se hizo pasar una corriente de dióxido de carbono seco a través del mismo a -78 °C durante dos horas. Se filtró la solución de reacción y se neutralizó con 3,5 ml de ácido sulfúrico al 10 %. Tras la evaporación de la solución, se extrajo el residuo con éter. Se lavó la solución de éter con solución saturada de salmuera y se secó con sulfato de sodio. Tras la evaporación de la solución seca de éter, se obtuvieron 0,957 g (60 %) de un producto oleaginoso: EM (EN) con electronebulización m/z 116,6 (M-H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 60**35 Ácido 4-dimetilaminobut-2-inoico

Se añadió *n*-butil-litio en hexano (96 ml, 2,5 M en *n*-hexano) lentamente a 1-dimetilamino-2-propino (20 g, 240 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 1 h a -78 °C, después se hizo pasar dióxido de carbono seco a través de la misma durante una noche. Se vertió la solución resultante en agua y se lavó con acetato de etilo. Se evaporó la capa acuosa a baja presión, dando el ácido bruto. Se disolvió el ácido seco en metanol y se retiró la sal insoluble por filtración. El filtrado se recogió y se secó al vacío, dando 15,6 g de ácido 4-dimetilaminobut-2-inoico: espectro de masas (m/e): M-H 126.

**Ejemplo 61**Bis-(2-metoxietil)-prop-2-inilamina

Se añadió bromuro de propargilo (17,8 g, 150 mmol), gota a gota, a una mezcla de bis(2-metoxietil)amina (20 g, 150 mmol) y carbonato de cesio (49 g, 150 mmol) en 350 ml de acetona. Se agitó la mezcla durante una noche en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después, se separaron las sales inorgánicas por filtración y se eliminó el disolvente. Se disolvió el residuo en solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, se evaporaron los extractos orgánicos, dando 20 g de bis-(2-metoxietil)-prop-2-inilamina: espectro de masas (m/e): M+H 172.

50

**Ejemplo 62**Ácido 4-[bis-(2-metoxietil)-amino]-but-2-inoico

5 Se añadió *n*-butil-litio en hexano (42 ml, 2,5 M en *n*-hexano) lentamente a bis-(2-metoxietil)-prop-2-inilamina (18 g, 105 mmol) en 80 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 1 h a -78 °C, después se hizo pasar a través de la misma dióxido de carbono seco durante una noche. Se vertió la solución resultante en agua y se lavó con acetato de etilo. Se evaporó la capa acuosa a baja presión, dando el ácido bruto. Se disolvió el ácido seco en metanol y se separó la sal insoluble por filtración. El filtrado se recogió y se secó al vacío, dando 18 g de ácido 4-[bis-(2-metoxietil)-amino]-but-2-inoico: espectro de masas (m/e):M-H 214.

**Ejemplo 63**10 1-Metil-4-prop-2-inilpiperazina

15 Se añadió bromuro de propargilo (23,8 g, 200 mmol), gota a gota, a una mezcla de 1-metilpiperazina (20 g, 200 mmol) y carbonato de cesio (65 g, 200 mmol) en 350 ml de acetona. Se agitó la mezcla durante toda la noche en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después, se separaron las sales inorgánicas por filtración y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, se evaporaron los extractos orgánicos, dando 7,5 g de 1-metil-4-prop-2-inilpiperazina: espectro de masas (m/e): M+H 139.

**Ejemplo 64**20 Ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-but-2-inoico

20 Se añadió *n*-butil-litio en hexano (17,2 ml, 2,5 M en *n*-hexano), lentamente, a 1-metil-4-prop-2-inilpiperazina (6,0 g, 43,5 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 1 h a -78 °C, después se hizo pasar a través de la misma dióxido de carbono seco durante una noche. Se vertió la solución resultante en agua y se lavó con acetato de etilo. Se evaporó la capa acuosa a baja presión, dando el ácido bruto. Se disolvió el ácido seco en metanol y se retiró la sal insoluble por filtración. El filtrado se recogió y se secó al vacío, dando 7 g de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-but-2-inoico: espectro de masas (m/e):M-H 181.

25 **Ejemplo 65**(2-Metoxietil)-metilprop-2-inilamina

30 Se añadió bromuro de propargilo (26,8 g, 225 mmol), gota a gota, a una mezcla de *N*-(2-metoxietil)metilamina (20 g, 225 mmol) y carbonato de cesio (73 g, 225 mmol) en 350 ml de acetona. Se agitó la mezcla durante una noche en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después, se separaron las sales inorgánicas por filtración y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, se evaporaron los extractos orgánicos, dando 14 g de (2-metoxietil)-metilprop-2-inilamina: espectro de masas (m/e): M+H 127.

**Ejemplo 66**35 Ácido 4-[(2-metoxietil)-metilamino]-but-2-inoico

40 Se añadió *n*-butil-litio en hexano (37,8 ml, 2,5 M en *n*-hexano), lentamente, a (2-metoxietil)-metilprop-2-inilamina (12,0 g, 94,5 mmol) en 90 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 1 h a -78 °C, y después se hizo pasar a través de la misma dióxido de carbono seco durante una noche. La solución resultante se vertió en agua y se lavó con acetato de etilo. Se evaporó la capa acuosa a baja presión, dando el ácido bruto. Se disolvió el ácido seco en metanol y se retiró la sal insoluble por filtración. Se recogió el filtrado y se secó al vacío, dando 15 g del ácido 4-[(2-metoxietil)-metilamino]-but-2-inoico: espectro de masas (m/e): M-H 170.

**Ejemplo 67**45 Alil-metilprop-2-inilamina

Se añadió bromuro de propargilo (33,4 g, 281 mmol), gota a gota, a una mezcla de isopropilmetilamina (20 g, 281 mmol) y carbonato de cesio (90 g, 281 mmol) en 350 ml de acetona. Se agitó la mezcla durante una noche en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después, se separaron las sales inorgánicas por filtración y se eliminó el disolvente. Se disolvió el residuo en solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, se evaporaron los extractos orgánicos, dando 4,6 g de alilmetilprop-2-inilamina: espectro de masas (m/e): M+H 110.

**Ejemplo 68**Ácido 4-(alil-metilamino)-but-2-inoico

Se añadió *n*-butil-litio en hexano (16,4 ml, 2,5 M en *n*-hexano) lentamente a alilmetilprop-2-inilamina (4,5 g, 46 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla durante 1 h a -78 °C, después se hizo pasar a través de la misma dióxido de carbono seco durante una noche. Se vertió la solución resultante en agua y se lavó con acetato de etilo. Se evaporó la capa acuosa a baja presión, dando el ácido bruto. Se disolvió el ácido seco en metanol y se retiró la sal insoluble por filtración. Se recogió el filtrado y se secó al vacío, dando 4,1 g del ácido 4-(alilmetilamino)-but-2-inoico: espectro de masas (m/e): M-H 152.

**Ejemplo 69**10 Ácido 4-metoximetoxi-but-2-inoico

A una suspensión de 8,2 g de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral en 271 ml de tetrahidrofurano a 0 °C, con agitación en atmósfera de nitrógeno, se añadieron, gota a gota, 10 g de alcohol propargílico durante 15 min. Se agitó la mezcla durante otros 30 min. A la mezcla agitada a 0 °C, se añadieron 15,8 g de clorometilmetiléter. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente del filtrado. Se destiló el residuo (35-38 °C, 4 mm), dando 8,5 g de un líquido. Se disolvió el destilado en 200 ml de éter. Se agitó la solución en atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta -78 °C, mientras se añadían 34,1 ml de *n*-butil-litio 2,5 molar en hexanos, durante 15 min. Se continuó la agitación durante otra hora y media. Se hizo pasar dióxido de carbono seco sobre la superficie de la mezcla de reacción agitada mientras se calentaba de -78 °C a la temperatura ambiente. Se agitó la mezcla en atmósfera de dióxido de carbono durante toda la noche. Se vertió la mezcla en una mezcla de 14 ml de ácido clorhídrico y 24 ml de agua. Se separó la capa orgánica y se secó con sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente y se mantuvo el residuo a 100 °C a 4 mm durante 1 h, dando 10,4 g del ácido 4-metoximetoxi-but-2-inoico.

**Ejemplo 70**Ácido 4-bromocrotónico

25 Siguiendo el procedimiento de Braun [Giza Braun, *J. Am. Chem. Soc.* 52, 3167 (1930)], se enfriaron 11,76 ml (17,9 gramos 0,1 mol) de 4-bromocrotonato de metilo en 32 ml de etanol y 93 ml de agua hasta -11 °C. Se agitó la reacción vigorosamente y se añadieron 15,77 g (0,05 mol) de hidróxido de bario en polvo fino, en porciones, durante un período de aproximadamente una hora. Se continuó la refrigeración y la agitación vigorosa durante aproximadamente 16 horas. A continuación, se extrajo la mezcla de reacción con 100 ml de éter. Se trató la capa acuosa con 2,67 ml (4,91 g; 60 0,05 mol) de ácido sulfúrico concentrado. Se extrajo la mezcla resultante con porciones de 3-100 ml de éter. Se lavaron los extractos de éter combinados con 50 ml de salmuera, y después se secaron con sulfato de sodio. Se transformó la solución en un aceite al vacío, que se recogió en aproximadamente 400 ml de heptano hirviendo, dando lugar a una goma. Se separó la solución de heptano y se hirvió, hasta obtener aproximadamente 50 ml. El enfriamiento dio 3,46 g del producto.

35 **Ejemplo 71**Ácido 4-(2-metoxi-etoxi)-but-2-inoico

A una suspensión de 6,04 g (151 mmol) de hidruro de sodio al 60 % en 200 ml de tetrahidrofurano a 0 °C, se añadieron 10 g (131,4 mmol) de 2-metoxietanol, gota a gota, durante 15 min. Tras 1 h, se añadieron 19,54 g (131,4 mmol) de bromuro de propargilo al 80 %, gota a gota. Tras agitar durante 17 h a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente. Se destiló el residuo (48-51 °C, 4 mm), dando 11,4 g de un líquido incoloro, que se disolvió en 250 ml de éter y se enfrió hasta -78 °C con agitación en atmósfera de nitrógeno. A esta solución, se añadieron 39,95 ml (99,9 mmol) de solución de *n*-butil-litio 2,5 M en hexanos, gota a gota, durante 15 min. Tras 1,5 h, se burbujeó con dióxido de carbono seco, mientras se calentaba lentamente la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se mantuvo la mezcla en una atmósfera de dióxido de carbono durante una noche. A la mezcla, se añadieron 100 ml de ácido clorhídrico 3 N y cloruro de sodio sólido. Se separó la capa orgánica y se secó con sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente y el residuo se mantuvo al vacío, dando 11,4 g del compuesto del título: espectro de masas (electronebulización, m/e, modo negativo): M-H 156,8.

**Ejemplo 72**[4-(3-Bromo-fenilamino)-3- ciano-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(2-metoxi-etoxi)-but-2-inoico

50 A una solución de 0,56 g (3,54 mmol) de ácido 4-(2-metoxi-etoxi)-but-2-inoico y 0,46 g (3,4 mmol) de cloroformiato isobutílico en 12 ml de tetrahidrofurano, se añadieron a 0 °C con agitación 0,36 g (3,54 mmol) de *N*-metilmorfolina. Tras 15 min, se añadieron 1,0 g (2,95 mmol) de 6-amino-4-[(3-bromofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo. Tras agitar durante 3 h a 0 °C y 17 h a temperatura ambiente, se vertió la mezcla en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el

disolvente y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de cloroformo-acetato de etilo, dando 0,53 g de [4-(3-bromo-fenilamino)-3-ciano-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(2-metoxi-etoxi)-but-2-inoico en forma de un polvo amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 480,9.

### Ejemplo 73

#### 5 Ácido 4-(metoximetoxi)-but-2-inoico

A una suspensión de 8,2 g (205 mmol) de hidruro de sodio al 60 % en 271 ml de tetrahidrofurano, se añadieron, gota a gota, a 0 °C con agitación, 10,0 g (178,4 mmol) de alcohol propargílico. Tras 30 min, se añadieron 15,8 g (196,2 mmol) de éter clorometilmetílico. Tras agitar durante un fin de semana a temperatura ambiente, se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente. Se destiló el residuo (35-38 °C, 4 mm), dando 8,54 g de un líquido incoloro, que se disolvió en 200 ml de éter y se enfrió hasta -78 °C con agitación en atmósfera de nitrógeno. A esta solución, se añadieron 34,1 ml (85,3 mmol) de solución de *n*-butil-litio 2,5 M en hexanos, gota a gota, durante 15 min. Tras 1,5 h, se burbujeó con dióxido de carbono seco, mientras se calentaba lentamente la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se mantuvo la mezcla en una atmósfera de dióxido de carbono durante una noche. A la mezcla, se añadieron 14 ml de ácido clorhídrico en 24 ml de agua. Se separó la capa orgánica y se secó con sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente y el residuo se mantuvo al vacío, dando 10,4 g del compuesto del título en forma de líquido.

### Ejemplo 74

#### [4-(3-Bromo-fenilamino)-3-ciano-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-metoximetoxi-but-2-inoico

A una solución de 0,51 g (3,54 mmol) de ácido 4-(metoximetoxi)-but-2-inoico y 0,46 g (3,4 mmol) de cloroformiato isobutílico en 12 ml de tetrahidrofurano, se añadieron a 0 °C con agitación 0,36 g (3,54 mmol) de *N*-metilmorfolina. Tras 15 min, se añadió 1,0 g (2,95 mmol) de 6-amino-4-[(3-bromofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo. Tras agitar durante 3 h a temperatura ambiente, se vertió la mezcla en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de cloroformo-acetato de etilo, dando 0,66 g de [4-(3-bromo-fenilamino)-3-ciano-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-metoximetoxi-but-2-inoico en forma de polvo amarillo: ma de 6-amino-4-[(3-bromofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo:espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 465,1; 467,0.

### Ejemplo 75

#### *N*-[4-[(3-Bromofenil)amino]-3-ciano-6-quinolinil]-4-(bis-(2-metoxietil)amino)-2-butinamida

Se añadió cloroformiato isobutílico (0,785 g, 5,75 mmol), gota a gota, a una solución enfriada con hielo de ácido 4-(bis-metoxietil-amino)-2-butinoico (1,9 g, 8,85 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,9386 g, 9,28 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras agitar durante 30 min, se añadió una solución de 1,5 g (4,42 mmol) de 6-amino-4-[(3-bromofenil)-amino]-quinolin-3-carbonitrilo en 10 ml de piridina, gota a gota, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h. Se inactivó la reacción con agua con hielo, se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa de acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna. Se recogieron las fracciones de producto y se secaron al vacío, dando 0,82 (35 %) de sólido marrón claro; EM(EN) m/z 536,1; 538,1 (M+H<sup>+</sup>); p.f.: 98-101 °C.

### Ejemplo 76

#### *N*-[4-[(3-Bromofenil)amino]-3-ciano-6-quinolinil]-4-(*N*-metoxietil-*N*-metilamino)-2-butinamida

Se añadió cloroformiato isobutílico (0,785 g, 5,75 mmol), gota a gota, a una solución enfriada con hielo de ácido 4-(*N*-metoxietil-*N*-metilamino)-2-butinoico (1,5 g, 8,84 mmol) y *N*-metilmorfolina (1,36 g, 13,3 mmol) en 60 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras agitar durante 30 min, se añadió una solución de 1,5 g (4,42 mmol) de 6-amino-4-[(3-bromofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo en 15 ml de piridina, gota a gota, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h. Se inactivó la reacción con agua con hielo, se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa de acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna. Se recogieron las fracciones de producto y se secaron al vacío, dando 0,32 (15 %) de sólido marrón rojizo; EM(EN) m/z 492,0; 494,0 (M+H<sup>+</sup>), p.f.: 95 °C (descompuesto).

### Ejemplo 77

#### *N*-[4-[(3-Bromofenil)amino]-3-ciano-6-quinolinil]-4-(*N*-alil-*N*-metilamino)-2-butinamida

Se añadió cloroformiato isobutílico (0,785 g, 5,75 mmol), gota a gota, a una solución enfriada con hielo de ácido 4-(*N*-alil-*N*-metilamino)-2-butinoico (1,4 g, 8,84 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,94 g, 9,3 mmol) en 80 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras agitar durante 30 min, se añadió una solución de 1,5 g (4,42 mmol) de 6-amino-4-[(3-bromofenil)-amino]-quinolin-3-carbonitrilo en 15 ml de piridina, gota a gota, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h. Se inactivó la reacción con agua con hielo, se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio y

salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa de acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna. Se recogieron las fracciones de producto y se secaron al vacío, dando 0,60 (29 %) de sólido marrón; EM(EN) m/z 474,4; 476,4 (M+H<sup>+</sup>); p.f.: 133-135 °C.

#### Ejemplo 78

##### 5 [4-(3-Bromo-fenilamino)-3-ciano-quinolin-6-il]-amida de ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-carboxílico

Se agitó una solución de 1 g (2,95 mmol) de 6-amino-4-[(3-bromofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo y 1,9 g (14,7 mmol) de disopropiletilamina en 19 ml de tetrahidrofurano y se añadió clorhidrato de cloruro de *N*-metil-1,2,5,6-tetrahidronicotinilo sólido, en porciones, a 0 °C. Tras agitar durante 1 h a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente, se vertió la mezcla en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la solución sobre sulfato de magnesio. Se retiró el disolvente y el residuo se recrystalizó en metanol-acetato de etilo, dando 0,92 g de un polvo amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 462,4; 464,4.

#### Ejemplo 79

##### 15 [4-(3-Bromofenilamino)-3-cianoquinolin-6-il]amida de ácido 4-((2S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)but-2-inoico

A una solución enfriada con hielo de 1,46 g (7,40 mmol) de ácido 4-((2S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)but-2-inoico en 85 ml de THF en atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadieron 0,897 g (8,88 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0,811 g (5,92 mmol) de cloroformiato isobutílico. Tras agitar en frío durante 30 min, se añadió una solución de 1,00 g (2,96 mmol) de 6-amino-4-[(3-bromofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo en 8 ml de piridina, gota a gota. Se calentó lentamente la reacción hasta 25 °C durante 3 h. Se vertió la reacción en agua con hielo, se añadió solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y el producto se extrajo con acetato de etilo. Tras secar y evaporar el disolvente, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (metanol al 10 % en acetato de etilo). El rendimiento fue de 0,560 g de [4-(3-bromofenilamino)-3-cianoquinolin-6-il]amida de ácido 4-((2S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)but-2-inoico en forma de una espuma marrón: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 518,0; 520,0.

#### Ejemplo 80

##### 25 Ácido 4-((2S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)butinoico

Se añadió una solución de *n*-butil-litio en hexano (35,9 mmol) durante 10 min a una solución de 5,49 g (35,9 mmol) de (2S)-2-metoximetil-1-prop-2-inilpirrolidina en 100 ml de THF a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras agitar en frío durante 1 h, se burbujeó CO<sub>2</sub> en la solución mientras alcanzaba lentamente los 25 °C. Tras agitar durante una noche, se añadieron 100 ml de agua, se extrajo la reacción con acetato de etilo y los extractos se desecharon. Se ajustó la reacción hasta pH 7 con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 20 % y se eliminó el disolvente. Se preparó una suspensión espesa del residuo en metanol y se filtró. Se evaporó el filtrado y se secó al vacío, dando 7,06 g del ácido 4-((2S)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)butinoico en forma de espuma marrón: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 198,0.

#### Ejemplo 81

##### 35 (2S)-2-Metoximetil-1-prop-2-inilpirrolidina

Se agitó una mezcla de 4,82 g (41,9 mmol) de *S*-2-(metoximetil)pirrolidina, 13,7 g (41,9 mmol) de carbonato de cesio y 5,00 g (41,9 mmol) de bromuro de propargilo en 80 ml de acetona a 25 °C durante una noche. Se filtró la reacción y se eliminó el disolvente del filtrado. Se diluyó el residuo con una pequeña cantidad de agua y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con éter. Se trató el extracto con Darco, se secó y se evaporó, dando 5,93 g de (2S)-2-metoximetil-1-prop-2-inilpirrolidina en forma de aceite amarillo anaranjado: espectro de masas (electronebulización, m/e): 153,8.

#### Ejemplo 82

##### 45 [4-(3-Bromofenilamino)-3-cianoquinolin-6-il]-amida de ácido 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)but-2-inoico

A una solución enfriada con hielo de 1,75 g (7,78 mmol) de ácido 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)but-2-inoico en 100 ml de THF en atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadieron 0,942 g (9,33 mmol) de *N*-metilmorfolina seguidos de 0,852 g (6,22 mmol) de cloroformiato isobutílico. Tras agitar en frío durante 30 min, se añadió una solución de 1,05 g (3,11 mmol) de 6-amino-4-[(3-bromofenil)amino]-quinolin-3-carbonitrilo en 8 ml de piridina, gota a gota. Tras agitar en frío durante 5 h, se vertió la reacción en agua con hielo y se añadió solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se secaron y evaporaron los extractos. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (metanol al 20 % en acetato de etilo) dio 0,590 g de 4-(3-bromofenilamino)-3-cianoquinol-6-il]amida de ácido 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)but-2-inoico [en forma de una espuma marrón: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 546,0; 548,1.

**Ejemplo 83**Ácido 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)but-2-inoico

Se añadió *n*-butil-litio en hexano (55,8 mmol), gota a gota, a una solución de 10,1 g (55,8 mmol) de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)but-2-ino en 185 ml de THF a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras agitar a -78 °C durante 1 h, se burbujeó CO<sub>2</sub> en la solución mientras alcanzaba lentamente los 25 °C. Tras agitar durante una noche, se diluyó la reacción con 150 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos se desecharon. Se ajustó la solución hasta pH 6 con ácido sulfúrico 2 M y se evaporó. Se preparó una suspensión espesa del residuo en metanol y se filtró. Se evaporó y se secó al vacío el filtrado, dando 4,5 g del ácido 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)but-2-inoico en forma de sólido amorfo marrón: espectro de masas electronebulización, m/e): M+H 225,8.

**Ejemplo 84**3-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)but-2-ino

Se agitó una mezcla de 10,0 g (69,9 mmol) de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano, 22,8 g (69,9 mmol) de carbonato de cesio y 8,32 g (69,9 mmol) de bromuro de propargilo en 165 ml de acetona durante una noche a 25 °C. Se filtró la reacción y se evaporó el filtrado a sequedad. Se añadió una pequeña cantidad de agua y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> al residuo, y se extrajo con éter. Se trataron los extractos de éter con Darco, se secaron y se evaporaron, dando 10,8 g de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)but-2-ino en forma de aceite amarillo anaranjado: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 181,8.

**Ejemplo 85**4-(3-Bromo-fenilamino)-6-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-quinolin-3-carbonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 1,00 g (2,95 mmol) de 6-amino-4-(3-cloro-fenilamino)-quinolin-3-carbonitrilo, 20 ml de etanol y 0,873 ml (5,90 mmol) de 3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona en atmósfera de N<sub>2</sub>. A las 4 horas, se retiró el calor, se enfrió hasta 25 °C y se agitó durante una noche. Se separó la solución por decantación y se separó el disolvente. Se añadió éter para cristalizar, se recogieron los sólidos y se secaron. Se hirvieron en acetato de etilo para eliminar el material de partida de ciclobuteno. Se secaron al vacío, dando 249 mg de sólido amarillo: espectro de masas (electronebulización m/e): M+H = 463,2.

**Ejemplo 86**4-(4-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-6,7-dimetoxi-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó una mezcla de 2,0 g de 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolin-3-carbonitrilo, 1,46 g de 4-cloro-2-fluoroanilina, 0,925 g de clorhidrato de piridina y 125 ml de etoxietanol en atmósfera de nitrógeno, a temperatura de reflujo durante 1 h. Se enfrió la mezcla y se añadió a 1.000 ml de agua. A esta mezcla, se añadió carbonato de sodio a pH 9. Se recogió el producto, se lavó con agua y se secó, dando 2,61 g de 4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6,7-dimetoxi-quinolin-3-carbonitrilo en forma de sólido, p.f.: 139-141 °C; espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 357,9.

**Ejemplo 87**4-(4-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-6,7-dihidroxi-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó una mezcla de 0,358 g de 4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6,7-dimetoxi-quinolin-3-carbonitrilo y 3 g de clorhidrato de piridina en atmósfera de nitrógeno a 210-220 °C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla y se añadió a 50 ml de solución de hidróxido de amonio al 3 %. Se recogió el producto, se lavó con agua y se secó, dando 0,302 g de 4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamin)-6,7-dihidroxi-quinolin-3-carbonitrilo en forma de sólido, p.f.: 270-272 °C; espectro de masas (EI, m/e): M 329,0363.

**Ejemplo 88**4-(4-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-metoxi-7-(2-piridin-4-il-etoxi)-quinolin-3-carbonitrilo

A una solución de 0,655 g de trifenilfosfina en 20 ml de tetrahidrofurano, se añadieron, gota a gota, 0,348 mg de dietilazodicarboxilato. Se agitó la solución durante un minuto y se añadió a una mezcla de 0,330 g de 4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6,7-dihidroxi-quinolin-3-carbonitrilo y 0,500 g de 2-(4-piridil)etanol en 100 ml de tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas y se añadieron 10 ml de metanol.

A una solución de 0,655 g de trifenilfosfina en 20 ml de tetrahidrofurano, se añadieron, gota a gota, 0,348 mg de dietilazodicarboxilato. Se agitó la solución durante un minuto y se añadió a la mezcla anterior. Se agitó la mezcla durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano. Se eliminó el disolvente de las fracciones de producto, dando 0,034 g de 4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-metoxi-7-(2-piridin-4-il-etoxi)-quinolin-3-carbonitrilo en forma de una cera blanca: espectro de masas (EI, m/e): M 448,1104. Se asignó inequívocamente la regioquímica mediante análisis de RMN (Protón, DQF-COSY,

NOESY,  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ -HMQC,  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ -HMBC,  $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$ -HMBC.

#### Ejemplo 89

Diclorhidrato de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[(2-metoxietil)-metil-amino]-but-2-enoico

- 5 A una solución en agitación de 1,2 g (3,5 mmol) de 6-amino-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo y 0,52 g (4,0 mmol) de diisopropiletilamina en 40 ml de tetrahidrofurano a 0 °C, se añadió una solución de cloruro 4-bromo-crotonílico en 10 ml de tetrahidrofurano. Tras 45 min, se añadieron 1,87 (21 mmol) de 2-metoxietil-metilamina. Tras 1 h a temperatura ambiente, se vertió la mezcla en una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Se eluyó el producto con acetato de etilo-metanol-trietilamina (40:8:1), dando 0,87 g de la base libre. Se disolvió esta en 20 ml de acetato de etilo, y se añadieron 10 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en éter. Se recogió el sólido dando 1,02 g de el compuesto del título en forma de un polvo amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 498,0, (M+2H)<sup>+</sup>248,5.

#### Ejemplo 90

- 15 Diclorhidrato de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido (S)-4-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-but-2-enoico

Usando del procedimiento del Ejemplo 89, se convirtieron 1,2 g (3,5 mmol) de 6-amino-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo y 2,4 g (21 mmol) de (S)-(+)-2-(metoximetil)pirrolidina en 1,5 g del compuesto del título, obtenido en forma de un polvo amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 524,0, (M+2H)<sup>+</sup>262,4. Esta reacción también se puede llevar a cabo con (R)-(-)-2-(metoximetil)pirrolidina o 2-(metoximetil)pirrolidina racémica dando el enantiómero R o el racemato, respectivamente.

#### Ejemplo 91

Clorhidrato de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-but-2-enoico

- 25 Usando del procedimiento del Ejemplo 89, se convirtieron 1,1 g (3,2 mmol) de 6-amino-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo y 2,2 g (19,2 mmol) de 3-hidroximetil-piperidina en 0,76 g del compuesto del título, obtenido en forma de un polvo amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 524,0, (M+2H)<sup>+</sup>262,3.

#### Ejemplo 92

- 30 [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-but-2-enoico

Usando del procedimiento del Ejemplo 89, se convirtieron 1,05 g (3,06 mmol) de 6-amino-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo y 2,6 g (18,4 mmol) de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano en 0,62 g del compuesto del título. Se obtuvo la base libre en forma de una espuma amarilla: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 552,0, (M+2H)<sup>+</sup>270,5.

#### Ejemplo 93

[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-but-2-enoico

- 40 Usando del procedimiento del Ejemplo 89, se convirtieron 1,05 g (3,06 mmol) de 6-amino-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo y 2,1 g (18,4 mmol) de 2-hidroximetil-piperidina en 0,67 g del compuesto del título. Se obtuvo la base libre en forma de un polvo blanquecino: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 524,3, (M+2H)<sup>+</sup>267,7.

#### Ejemplo 94

[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico

- 45 Usando del procedimiento del Ejemplo 15, se convirtieron cloruro 4-bromo-crotonílico y 6-amino-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo en el compuesto del título, que se obtuvo en forma de un sólido que se pudo purificar con metanol en ebullición.

**Ejemplo 95**Bromuro de 3-[3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-ilcarbamoil]-alil]-5-metil-tiazol-3-io

Se sometió a reflujo una solución de 0,5 g (1 mmol) de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y 0,6 g (6,1 mmol) de 5-metil-tiazol durante 4 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se enfrió. Se recogió el sólido y se recrystalizó en metanol-acetona-acetato de etilo, dando 0,2 g de el compuesto del título en forma de un polvo amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+ 508,0; 509,9, (M+H)<sup>+</sup> 254,4; 255,1.

**Ejemplo 96**Bromuro de 3-[3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-ilcarbamoil]-alil]-4-metil-tiazol-3-io

Se sometió a reflujo una solución de 0,7 g (1,4 mmol) de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y 0,85 g (8,6 mmol) de 4-metil-tiazol durante 17 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se enfrió. Se recogió el sólido y se recrystalizó en metanol-acetona-acetato de etilo, dando 0,3 g del compuesto del título en forma de un polvo amarillo: espectro de masas (electronebulización, m/e): M+507,9; 509,8, (M+H)<sup>+</sup> 254,4; 255,1.

**Ejemplo 97**4-Benciloxi-2-(dimetilaminometilnamino)-5-metoxibenzoato de metilo

Se calentó una mezcla agitada de 70,0 g (244 mmol) de 2-amino-4-benciloxi-5-metoxibenzoato de metilo (Phytochemistry 1976, 15, 1095) y 52 ml de dimetilacetal de dimetilformamida hasta 100 °C durante 1,5 h, se enfrió y se evaporó directamente en alto vacío, dando 81,3 g de un sólido blanquecino, p.f. 134-140 °C; RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,01 (s, Me<sub>2</sub>N).

**Ejemplo 98**7-Benciloxi-4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

A una solución agitada de 26,9 ml de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano) en 50 ml de THF a -78 °C, se añadieron a 3,51 ml de acetonitrilo en 20 ml de THF durante 10 min. Tras agitar a -78 °C durante 30 min, se trató la mezcla con 10 g de 4-benciloxi-2-(dimetilaminometilnamino)-5-metoxibenzoato de metilo en 20 ml de THF durante 5 min. Tras 15 min a -78 °C, se calentó la mezcla agitada hasta 0 °C durante otros 30 min. Después se trató con 5 ml de ácido acético, se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 30 min. Se evaporó la mezcla a sequedad y se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se filtró el sólido blanquecino resultante, se lavó con agua, acetato de etilo y éter. Tras secar, se obtuvieron 4,5 g de 7-benciloxi-4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo en forma de sólido blanquecino, descompuesto > 255 °C; espectro de masas (electronebulización, m/e) M+H 307.

**Ejemplo 99**7-Benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

A una suspensión agitada de 1 g de 7-benciloxi-4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo en 10 ml de cloruro de metileno, se añadieron 5 ml de cloruro de oxalilo (2 M en cloruro de metileno) y 2 gotas de *N,N*-dimetilformamida. Se sometió la mezcla a reflujo durante 20 min y se añadió lentamente solución acuosa de bicarbonato de sodio, hasta que cesó la formación de burbujas. Tras la separación de las capas, se evaporó la capa orgánica hasta obtener un pequeño volumen, después se pasó a través de un tapón de magnesol. La elución con 50 ml de cloruro de metileno, seguida de la evaporación, proporcionó 0,6 g de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo pálido, p.f. 282-284 °C; espectro de masas (electronebulización, m/e) M+H 325.

**Ejemplo 100**4-Cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

Se enfrió una suspensión agitada de 0,54 g de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo en 10 ml de cloruro de metileno hasta 0 °C. Se añadieron 10 ml de tricloruro de boro (1 M en cloruro de metileno). La mezcla se oscureció mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente, y precipitó un sólido. Tras agitar durante 1 hora, no se observó reacción adicional. Se separó por filtración el sólido (material de partida sin reaccionar), se enfrió la solución restante hasta 0 °C y se desactivó por adición, gota a gota, de metanol. Tras la evaporación del disolvente, se disolvió el residuo en cloruro de metileno/metanol/acetona. La purificación de este residuo se realizó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente del 1 al 5 por ciento de metanol/cloruro de metileno, proporcionando 0,075 g de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, descompuesto >245 °C; espectro de masas (electronebulización, m/e) M+H 235,2.



**Ejemplo 101**4-Cloro-6-metoxi-7-(3-piridin-4-ilpropoxi)-quinolin-3-carbonitrilo

Se enfrió una mezcla de 0,070 g de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo, 0,062 g de 3-(4-piridil)-1-propanol y 0,235 g de trifetilfosfina en 3 ml de cloruro de metileno en atmósfera de nitrógeno hasta 0 °C. Se añadieron 0,14 ml de azodicarboxilato de dietilo, gota a gota. Tras 30 minutos, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. Se concentró la mezcla hasta 1 ml y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente del 1 al 2 por ciento de metanol/cloruro de metileno, proporcionando 0,090 g de 4-cloro-6-metoxi-7-(3-piridin-4-ilpropoxi)-quinolin-3-carbonitrilo en forma de goma blanquecina.

**Ejemplo 102**4-(3-Hidroxi-4-metil-fenilamino)-6-metoxi-7-(3-piridin-4-il-propoxi)-quinolin-3-carbonitrilo

Se agitó una mezcla de 0,090 g de 4-cloro-6-metoxi-7-(3-piridin-4-il-propoxi)-quinolin-3-carbonitrilo, 0,050 g de 3-hidroxi-4-metilaminilina, 0,039 g de clorhidrato de piridina y 3 ml de etoxietanol en atmósfera de nitrógeno a temperatura de reflujo durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla y se filtró. Se lavó el producto con ) solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y luego se secó, dando 0,080 g de clorhidrato de 4-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-6-metoxi-7-(3-piridin-4-il-propoxi)-quinolin-3-carbonitrilo en forma de un sólido, descompuesto > 153 °C ; espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 440,9.

**Ejemplo 103**[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-dialilamino-but-2-enoico

Se agitó una solución de 0,24 g (0,5 mmol) de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico en 1 ml de *N,N*-dimetilformamida y 4 ml de tetrahidrofurano con 0,49 ml (4 mmol) de dialilamina durante 3 h. Se inactivó la reacción con 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y 10 ml de acetato de etilo. Se recogió el precipitado insoluble y se lavó con agua, dando 23,7 mg de el compuesto del título (base libre); espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 506,0. Se añadió agua a la capa de acetato de etilo. Tras eliminar el disolvente, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna de 18 C, Gradiente de acetonitrilo al 2 % que contiene ácido trifluoroacético al 0,05% a acetonitrilo al 100 % que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 % en 12 min), proporcionando 97,9 mg del producto en forma de la sal bis-trifluoroacetato; espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 506,0.

**Ejemplo 104**[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-but-2-enoico

A la manera del Ejemplo 103, se convirtieron [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y bis-(2-metoxietil)-amina en 52,3 mg del compuesto del título en forma de la sal bis-trifluoroacetato; espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 542,0.

**Ejemplo 105**3-Ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-([1,3]dioxolan-2-ilmetil-metil-amino)-but-2-enoico

A la manera del Ejemplo 103, se convirtieron [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y [1,3]dioxolan-2-il-metil-metil-amina en 116,2 mg del compuesto del título en forma de la sal bis-trifluoroacetato; espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 526,0.

**Ejemplo 106**4-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-but-2-enoico acid [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin- 6-il]-amida

A la manera del Ejemplo 103, se convirtieron [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y bis-(2-hidroxi-etil)amina en 22,2 mg del compuesto del título (base libre), espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 514,0 y 60,7 mg del compuesto del título en forma de la sal bis-trifluoroacetato; espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 514,0.

**Ejemplo 107**[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-tiomorfolin-4-il-but-2-enoico

A la manera del Ejemplo 103, se convirtieron [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y tiomorfolina en 48,1 mg del compuesto del título (base libre), espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 512,0 y 33,2 mg del compuesto del título en forma de la sal bis-trifluoroacetato;

espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 512,0.

#### Ejemplo 108

[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-but-2-enoico

- 5 A la manera del Ejemplo 103, se convirtieron [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y 4-(2-hidroxi-etil)piperazina en 32,3 mg del compuesto del título (base libre) y espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 539,1; 42,2 mg del compuesto del título en forma de la sal bis-trifluoroacetato; espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 539,1.

#### Ejemplo 109

- 10 [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(1,4,7-trioxa-10-aza-ciclododec-10-il)-but-2-enoico

- 15 A la manera del Ejemplo 103, se convirtieron [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y 1,4,7-trioxa-10-aza-ciclododecano en 37,5 mg del compuesto del título (base libre) y espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 584,1; 17,1 mg del compuesto del título en forma de la sal bis-trifluoroacetato; espectro de masas (electronebulización, m/e): M+H 584,1.

#### Ejemplo 110

[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(metoxi-metil-amino)-but-2-enoico

- 20 Se agitó una mezcla de 1 g de la [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico (2,04 mmol, 1 equiv.), 1,2 g de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (12,25 mmol, 9 equiv.) y 1,5 g de bicarbonato de sodio (18,38 mmol, 9 equiv.) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y se filtró el producto bruto. Tras una cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo:metanol:trietilamina (40:4:1)), se aislaron 0,486 g del compuesto del título (rendimiento del 50,7 %); p.f.: 210-217 °C.

#### Ejemplo 111

- 25 [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-but-2-enoico

- 30 Se agitó una mezcla de 250 mg (0,51 mmol) de la [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y 103,2 mg (1,02 mmol) de 4-hidroxipiperidina en 2,25 ml dimetilformamida a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio, y se filtró el precipitado y se lavó con hexano, dando la primera tanda de producto. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo y se purificó la capa orgánica mediante CCF preparativa, produciendo una segunda tanda. Se combinaron las dos tandas, dando 105,8 mg (41 %) de sólido de color castaño: p.f.: >215 °C.

#### Ejemplo 112

[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-but-2-enoico

- 35 Se agitó una mezcla de 250 mg (0,51 mmol) de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y 172 mg (1,02 mmol) de 4-piperidinipiperidina en 5,0 ml dimetilformamida a temperatura ambiente durante 4 h y a 60 °C durante 1 h. Tras enfriar la mezcla, se diluyó la suspensión con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se evaporaron los extractos hasta obtener un aceite y se purificó mediante CCF preparativa, produciendo 100 mg (40 %) de sólido amarillo: p.f.: 140-144 °C.

#### Ejemplo 113

- 40 [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-tiazolidin-3-il-but-2-enoico

- 45 Se agitó una mezcla de 250 mg (0,51 mmol) de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y 80 µl (1,02 mmol) de tiazolidina en 2,25 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 19,5 h. Tras enfriar la mezcla, se diluyó la suspensión con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se evaporaron los extractos hasta obtener un aceite y se purificó mediante CCF preparativa, produciendo 95,6 mg (38 %) de sólido amarillo: p.f.: 135-138 °C.

**Ejemplo 114**

[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-but-2-enoico

- 5 Se agitó una mezcla de 250 mg (0,51 mmol) de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y 137 µl (1,02 mmol) de *cis*-2,6-dimetilpiperidina en 2,25 ml dimetilformamida a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se evaporaron los extractos hasta obtener un aceite, se lavó con hexano y se secó a presión reducida, proporcionando 170,4 mg (64 %) de un sólido de color castaño: p.f.: 120-122 °C.

**Ejemplo 115**

- 10 [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[bis-(2-hidroxi-propil)-amino]-but-2-enoico

- 15 Se agitó una mezcla de 250 mg (0,51 mmol) de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y 136 mg (1,02 mmol) de 1,1'-iminodi-2-propanol en 2,25 ml dimetilformamida a temperatura ambiente durante 3 h y a 60 °C durante 2 h. Tras enfriar la mezcla, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente se extrajo la solución con acetato de etilo. Se evaporaron los extractos hasta obtener un aceite, se lavó con hexano y se secó a presión reducida. Rendimiento: 240,1 mg (87 %) de sólido color castaño: p.f.: 122-125 °C.

**Ejemplo 116**

[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-but-2-enoico

- 20 Se agitó una mezcla de 250 mg (0,51 mmol) de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico y 85 µl (1,02 mmol) de *R*-(+)-3-pirrolidinol en 5,0 ml dimetilformamida a temperatura ambiente durante 4 h y a 60 °C durante 1 h. Tras enfriar la mezcla, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente se extrajo la solución con acetato de etilo. Se evaporaron los extractos hasta obtener un aceite y se purificó mediante CCF preparativa. Rendimiento de 84,2 mg (33 %) de sólido amarillo: p.f.: 215-220 °C.

- 25 **Ejemplo 117**

[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-but-2-enoico

- 30 Se disolvieron [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico (250 mg, 0,51 mmol) y 2-(metilamino)-etanol (97 mg, 1,02 mmol) con agitación, en atmósfera de nitrógeno, en 9 ml dimetilformamida anhidra. Tras 48 horas, se repartió la mezcla entre solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, dando una goma. Se cromatografió sobre gel de sílice y se eluyó con 40/4/1 (acetato de etilo/metanol/trietilamina), produciendo 183 mg (74 %) del producto purificado en forma de un sólido amarillo: p.f.: 210-214 °C.

**Ejemplo 118**

- 35 [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-but-2-enoico

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 117, se hizo reaccionar [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico (0,51 mmol) con 2,5-dimetilpirrolidina (1,02 mmol, 101 mg) en dimetilformamida. El producto bruto también se purificó mediante cromatografía como el Ejemplo 117, dando lugar a 214 mg. (82 %) del producto amarillo: p.f.: 110-113 °C.

**Ejemplo 119**

[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(4,4-Dihidroxi-piperidin-1-il)-but-2-enoico

- 45 Tras el procedimiento del Ejemplo 117, se agitó [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico (0,51 mmol) en dimetilformamida con clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (470 mg, 3,06 mmol) y bicarbonato de sodio (386 mg, 4,59 mmol), durante 24 horas. El producto bruto de la misma manera que en el Ejemplo 117 y se produjeron 192 mg. (72 %) del producto en forma de un sólido amarillo: p.f.: 225-30 °C.

**Ejemplo 120**6-(4-Clorobutilamino)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo

5 A una solución de 1,12 g de 4-clorobutanal y 5,3 ml de ácido sulfúrico 3 M en 11 ml de tetrahidrofurano, a 0 °C, se añadió una solución de 2,0 g de 6-amino-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo en 40 ml de dimetilformamida. A esto, se añadieron 0,4 g de borohidruro de sodio en porciones. Tras 1 h, se añadieron otro 1,0 g de aldehído, 10 ml de dimetilformamida y 5 ml de ácido sulfúrico 3 M, seguidos de la adición en porciones de 0,8 g de borohidruro de sodio. Tras 2 h, se vertió la mezcla en agua y se ajustó el pH hasta 9. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo varias veces. Se secó la solución orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente, dando el compuesto del título en forma de un aceite, que se usó sin mayor purificación.

**Ejemplo 121**4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-6-(4-morfolin-4-il-butilamino)-quinolin-3-carbonitrilo**Ejemplo 122**4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-6-pirrolidin-1-il-quinolin-3-carbonitrilo

15 Se agitó una mezcla de 2,5 g de 6-(4-clorobutilamino)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo, 7,54 g de morfolina y 0,17 g de yoduro de sodio en 30 ml de dimetilformamida a 750 °C durante 7 h. Se vertió la mezcla en solución diluida de bicarbonato de sodio y se recogió el sólido. Este material se disolvió en acetato de etilo. Se secó la solución sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando mezclas de acetato de etilo-metanol-trietilamina. El componente más polar (0,54 g) fue 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-6-(4-morfolin-4-il-butilamino)-quinolin-3-carbonitrilo; el componente menos polar (0,28 g) fue el compuesto de la presente invención, 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-6-pirrolidin-1-il-quinolin-3-carbonitrilo, obtenido en forma de un sólido amarillo: espectro de masas electronebulización, m/e): M+H 397,4.

**Ejemplo 123**4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(1H-pirrol-1-il)-3-quinolin-carbonitrilo

25 Se calentó una suspensión en dimetilformamida (4,5 ml) de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo (0,2 g, 0,5839 mmol), 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (0,1 ml, 0,77 mmol) y cloruro de 4-cloropiridinio (0,05 g, 0,333 mmol) hasta 108 °C durante una noche. Se mezcló la solución de reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y acetato de etilo. Se separó la capa de acetato de etilo, se filtró a través de gel de sílice y se secó, dando 119 mg de 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(1H-pirrol-1-il)-3-quinolin-carbonitrilo en forma de un sólido color crema, p.f.: 192,5-193,5 °C; espectrometría de masas de alta resolución (electronebulización, m/e): M+H 393,0913.

**Ejemplo 124**6-[(2-Cloroetil)amino]-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo

35 A una solución de 1 g de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo (2,92 mmol) en 20 ml de dimetilformamida a 0 °C, se añadió una solución acuosa de cloroformaldehído al 50 % (0,75 ml, 5,84 mmol) y ácido sulfúrico 3 M (2,92 ml, 8,76 mmol) en 5,3 ml de tetrahidrofurano, seguida de la adición en porciones de 1,1 g de borohidruro de sodio en polvo (29,68 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se recogió el producto precipitado y se repartió entre acetato de etilo y solución de hidróxido de sodio 10 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente, proporcionando 0,7648 g de un sólido amarillo. Tras la recristalización en acetonitrilo, se obtuvieron 0,5831 g de cristales brillantes en forma de aguja; p.f.: 207,2-207,8 °C; espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/e): 404,060.

Se trató el filtrado con hidróxido de sodio 10 N y acetato de etilo, y se trató como se ha explicado anteriormente, proporcionando 0,38 g de producto bruto.

**Ejemplo 125**6-(1-Aziridinil)-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo

45 A una solución de 0,202 g (0,5 mmol) de 6-[(2-cloroetil)amino]-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo en 4 ml de dimetilformamida, se añadieron 0,075 g de yoduro de sodio (0,5 mmol) y 0,069 g de carbonato de potasio (0,5 mmol). Tras calentar la solución de reacción hasta 75 °C durante una noche, se decantó en solución saturada fría de bicarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente, produciendo 0,19 g de un sólido marrón claro. Se lavó el producto bruto con hexano, dando 0,1 g de un sólido amarillo; p.f.: 197-199 °C; espectrometría de masas de alta resolución (EI, m/e): M 368,0888.

**Ejemplo 126**1-(Dimetilaminometileno)-3-clorobenceno

Se calentó una mezcla de 3-cloroanilina (63,8 g, 0,50 mol) y dimetilacetal de dimetilformamida (106 ml, 0,75 mol) hasta 100 °C durante 2 h y se evaporó a 60 °C a 0,066 kPa, dando 91,8 g de un aceite ámbar; EM: 183,0 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 127**1-(Dimetilaminometileno)-3-cloro-4-nitrobenceno

A una solución agitada de 1-(dimetilaminometileno)-3-clorobenceno (67,5 g, 0,37 mol) en 148 ml de HOAc gl, se añadió ácido nítrico al 70 % (70 ml, 1,11 mol) durante 15 min con enfriamiento a 10 °C. A la solución resultante, se añadió Ac<sub>2</sub>O (222 ml, 2,58 mol) durante 30 min con enfriamiento para mantener la temperatura a 15-20 °C. Se calentó la solución hasta 65 °C durante 20 min. Se moderó la reacción exotérmica resultante con agua fría a 65-68 °C durante 45 min y, a continuación, se calentó la reacción hasta 65 °C durante 90 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 10 °C, se agitó con DCM y se inactivó con hielo y NaOH 10 N (850 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó bien con agua, se secó, se filtró a través de Magnesol y se concentró, dando 62,2 g de un sólido gomoso de color rojo. La cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice con DCM-EtOAc-MeOH (20:4:1) dio un sólido ámbar, p.f.: 78-90 °C; EM 228,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 128**Etiléster de ácido (E/Z)-2-ciano-3-(3-cloro-4-nitrofenilamino)acrílico

A una mezcla agitada de 1-(dimetilaminometileno)-3-cloro-4-nitrobenceno (7,9 g, 35 mmol) y 17,4 ml de HOAc a 25 °C, se añadió cianoacetato de etilo (5,2 g, 46 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 1,5 h, se enfrió y se agitó en agua durante 45 min. Se separó el sólido ámbar resultante por filtración, se lavó con agua seguida de hexano-EtOAc (5:1) y se secó; p.f.: 195-205 °C; EM 294,1 (M-H).

**Ejemplo 129**1,4-Dihidroquinolin-7-cloro-6-nitro-4-oxo-3-carbonitrilo

Se calentó una mezcla agitada de etiléster de ácido (E/Z)-2-ciano-3-(3-cloro-4-nitrofenilamino)acrílico (2,36 g, 8,0 mmol) y 240 ml de Dowtherm A a 260 °C durante 2 h, se enfrió, se diluyó con hexano y se filtró. Se digirió el sólido de color castaño así obtenido con EtOAc en ebullición, se filtró y se secó, dando 1,47 g, p.f.: 320-330 °C (descompuesto); EM 248,1 (M-H).

**Ejemplo 130**4,7-Dicloro-6-nitro-3-quinolin-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla agitada de 1,4-dihidroquinolin-7-cloro-6-nitro-4-oxo-3-carbonitrilo (14,7 g, 58,9 mmol) y 59 ml de oxiclورو de fósforo durante 3 h. Se eliminó el oxiclورو de fósforo al vacío y se agitó el residuo con cloruro de metileno a 0 °C, y se trató con una suspensión de hielo y carbonato de potasio. Se filtró la mezcla a través de Celite y se separó la capa orgánica del filtrado, se lavó con agua, se secó y se concentró, dando 10,7 g de sólido color castaño. La recristalización en hexano-DCM dio un p.f.: 143-153 °C; EM 266,7 (M-H).

35 **Ejemplo 131**4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-7-cloro-6-nitro-3-quinolin-carbonitrilo

Se calentó a la temperatura de reflujo una mezcla agitada de 4,7-dicloro-6-nitro-3-quinolin-carbonitrilo (10,7 g, 40 mmol), 3-cloro-4-fluoroanilina (7,0 g, 48 mmol), clorhidrato de piridina (4,6 g, 40 mmol) y 200 ml de 2-propanol y se mantuvo durante 1 h. Se separó el 2-propanol por evaporación y se agitó el residuo en agua con bicarbonato de potasio (pH ~8). Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y hexano-DCM (5:1) y se secó. La recristalización en EtOH dio 11,3 g de sólido amarillo, p.f.: 259-263 °C; EM 377,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 132**4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-7-(4-metil-1-piperazinil)-6-nitro-3-quinolin-carbonitrilo

Se sometió a reflujo una mezcla agitada de 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-cloro-6-nitro-3-quinolin-carbonitrilo (1,88 g, 5,0 mmol), N- metilpiperazina (5 ml, 45 mmol) y 10 ml de tolueno durante 45 m, se evaporó para eliminar la materia volátil y se agitó en agua con carbonato de potasio (2,75 g). Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó, dando 2,26 g. Se hizo pasar una solución en acetona sobre un lecho corto de gel de sílice; se eluyó con acetona-MeOH-TEA (50:2:1) y la evaporación dio un sólido rojo, p.f.: 240-246 °C; EM 441,2 (M+H)<sup>+</sup>, 221,2 (M+2H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 133**6-Amino-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-(4-metil-1-piperazinil)-3-quinolin-carbonitrilo

5 A la manera del Ejemplo 23, se redujo 4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-(4-metil-1-piperazinil)-6-nitro-3-quinolin-carbonitrilo con hierro en polvo y ácido acético en MeOH, dando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo; EM 411,2 (M+H)<sup>+</sup>, 206,2 (M+2H)<sup>2+</sup>.

**Ejemplo 134**N-[4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-3-ciano-7-(4-metil-1-piperazinil)-6-quinidinil]-2-butanamida

10 A una solución agitada de ácido 2-butanoico (0,25 g, 3,0 mmol) en 1,5 ml de DCM a 0 °C, se añadió DCC (0,21 g, 1,0 mmol). Tras 15 min, se calentó la mezcla hasta 25 °C, se volvió a enfriar hasta 0 °C y se trató con 6-amino-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-(4-metil-1-piperazinil)-3-quinolin-carbonitrilo (0,21 g, 0,50 mmol) seguido del aclarado con 0,5 ml de DCM. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 18 h y se filtró para eliminar la dicitohexilurea. Se repartió el filtrado con agua que contenía carbonato de potasio (0,4 g, 3 mmol). Se lavó la capa orgánica con agua, se secó y se concentró. Se hizo pasar el residuo en forma de una solución en DCM sobre un lecho corto de gel de sílice. El producto se eluyó con acetona-MeOH-TEA (50:2:1) y se concentró, dando 0,165 g de un sólido amorfo; EM 477,2 (M+H)<sup>+</sup>, 239,1 (M+2H)<sup>2+</sup>.

**Ejemplo 135**3-Cloro-N-[4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-3-ciano-7-(4-morfolinil)-6-quinolinil]propanamida

20 A una solución agitada de ácido 3-cloropropiónico (0,65 g, 6,0 mmol) en 3 ml de DCM a 0 °C, se añadió DCC (0,41 g, 2,0 mmol). Tras 15 min, se calentó la mezcla hasta 25 °C, se volvió a enfriar hasta 0 °C y se trató con 6-amino-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-(4-morfolinil)-3-quinolin-carbonitrilo (0,40 g, 1,0 mmol), seguido de un aclarado con 1 ml de DCM. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 20 h, se diluyó con DCM y se agitó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se filtró la mezcla para eliminar la dicitohexilurea. Se lavó la capa orgánica del filtrado con agua, se secó y se concentró. Se hizo pasar el residuo en forma de una solución en DCM sobre un lecho corto de gel de sílice. El producto se eluyó con DCM-EtOAc-MeOH-TEA (25:25:2:1) y se concentró, dando 0,38 g de un sólido amorfo; EM 488,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 136**N-[4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-3-ciano-7-(4-morfolinil)-6-quinolinil]acrilamida

30 A una solución agitada de 3-cloro-N-[4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-3-ciano-7-(4-morfolinil)-6-quinolinil]propanamida (0,30 g, 0,61 mmol) en 1,2 ml de THF a 0 °C, se añadieron 1,2 ml de KotBu 1,0 M/tBuOH, gota a gota, durante 1 min. Tras 2 h a 0 °C, se inactivó la reacción con CO<sub>2</sub> sólido y se dividió con DCM-agua. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó y se evaporó, dando 0,28 g del compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco; EM 452,2 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-136 anteriores y los procedimientos descritos en la solicitudes de patente W0-9843960 y W0-9909016, se prepararon los compuestos de la presente invención enumerados en la Tabla 6.

**Tabla 6**

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	espectro de masas
137	[4-(3-Bromo-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-but-2-enoico	amorfa	538,0 (M+H)
138	4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	122-125	531,0 (M+H)
139	4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi}-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	133-1377	560,1 (M+H)
140	4-(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-7-{2-[(2-hidroxi-etil) 597,0 (M+H), metil-amino]-etoxi}-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	186-188	254,2 (M+2H) <sup>2+</sup>
141	4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-{3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-propoxi}-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	129-131	533,0 (M+H)

(Continuación)

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	espectro de masas
142	4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-7-(3-tiomorfolin-4-il-propoxi)-quinolin-3-carbonitrilo	116-118	505,2 (M+H)
143	4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-7-[3-(2-metoxi-etilamino)-propoxi]-quinolin-3-carbonitrilo	98-102	529,2 (M+H)
144	4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-7-[3-(4-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-quinolin-3-carbonitrilo	114-117	587,2 (M+H)
145	4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-[3-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-propoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	155-157	545,3 (M+H)
146	4-(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-7-[2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	156-158	562,1 (M+H), 281,7 (M+2H) <sup>+2</sup>
147	(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-7-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo 267, 1	165-167	533,1 (M+H), 267,1 (M+2H) <sup>+2</sup>
148	4-(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-6-metoxi-7-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-quinolin-3-carbonitrilo	164-166	533,0 (M+H). 268,1 (M+2H) <sup>+2</sup>
149	4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-[3-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	115-120	529,2 (M+H)
150	4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-[3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	142-147	505,2 (M+H)
151	Etiléster de ácido 1-{3-[3-ciano-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-etoxi-quinolin-7-iloxi]-propil}-piperidin-4-carboxílico	95-101	587,2 (M+H)
152	7-[3-(4-Acetil-1-piperazinil)propoxi]-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo	115-118	558,2 (M+H)
153	4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(4-morfolinil)-3-quinolin-carbonitrilo		413,2 (M+H)
154	7-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-propoxi]-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	140-142	606,2 (M+H)
155	4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	161-164	491,1 (M+H)
156	4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	162-165	519,2 (M+H)
157	7-[3-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-propoxi]-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	112-113	563,1 (M+H)
158	7-[3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi]-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo	156-159	535,1 (M+H)
159	4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-7-(4-morfolinil)-6-nitro-3-quinolin-carbonitrilo	235-239	428,1 (M+H)
160	N-[4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-3-ciano-7-(4-morfolinil)-6-quinolinil]-2-butanamida	260-266d	464,1 (M+H)
	6-Amino-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-(4-morfolinil)-3-quinolin-carbonitrilo	amorfo	398,2 (M+H)
162	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-(3-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]propoxi)-3-quinolin-carbonitrilo	75-80	560,2 (M+H)
163	7-[3-[(2-Anilinoetil)amino]propoxi]-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo	90-94	566,2 (M+H)

(Continuación)

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	espectro de masas
164	<i>N</i> -[4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-3-ciano-7-(4-morfolinil)-6-quinolinil]acrilamida	amorfa	
165	4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-7-{4-[2-(dimetilamino)etil]-1-piperazinil}-6-nitro-3-quinolin-carbonitrilo		467,2 (M+H)
166	6-Amino-4-(3-cloro-4-fluoroamino)-7-{4-[2-(dimetilamino)etil]-1-piperazinil}-3-quinolin-carbonitrilo		468,2 (M+H), 234,7 (M+2H) <sup>+2</sup>
167	<i>N</i> -(4-(3-Cloro-4-fluoroamino)-3-ciano-7-{4-[2-(dimetilamino)etil]-1-piperazinil}-6-quinolinil)acrilamida		522,2 (M+H), 261,7 (M+2H) <sup>+2</sup>
168	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-({2-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinil]etil}amino)-3-quinolin-carbonitrilo	53-55	559,3 (M+H), 280,2 (M+2H) <sup>+2</sup>
169	1,2,3-Triazol-2-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo	190-191	499,4 (M+H)
170	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo	188-190	499,4 (M+H)
171	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-(3-tienil)-3-quinolin-carbonitrilo	215-218	456,3 (M+H)
172	4-[( <i>E</i> )-2-(2-Quinolinil)etenil]anilina	53-54	572,5 (M+H), 286,9 (M+2H) <sup>+2</sup>
173	4-(2,4-Dicloro-5-metoxiamino)-6-metoxi-7-[[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)etil]amino]-3-quinolin-carbonitrilo	210-211	484,1 (M+H)
174	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[[2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etil]amino]-3-quinolin-carbonitrilo	225-228	484,1 (M+H)
175	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-7-(3-tienil)-3-quinolin-carbonitrilo	211-212	426,0 (M+H)
176	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo	206-208	499,1 (M+H)
177	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-7-[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propoxi]-6-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo	155-170	498,1 (M+H), 249,6 (M+2) <sup>+2</sup>
178	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo	187-188	498,1 (M+H)
179	<i>N</i> -[3-Ciano-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-quinolinil]- <i>N</i> -(4-(4-etil-1-piperazinil)butil]acetamida	57	599,2 (M+H). 300,3 (M+2H) <sup>+2</sup>
180	<i>N</i> -[3-Ciano-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-quinolinil]- <i>N</i> -(3-(4-etil-1-piperazinil)propil]acetamida	58,5-59	585,1 (M+H). 293,2 (M+2H) <sup>+2</sup>
181	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinil]propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo	118-120	574,1 (M+H)
182	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-3-quinolin-carbonitrilo	229-230	439,1 (M+H)
183	4-(4-Bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-[2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etoxi]-3-quinolin-carbonitrilo	180-182	483,0 (M+H)
184	4-(4-Bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)etoxi]-3-quinolin-carbonitrilo	93-103	483,0 (M+H)
185	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(1 <i>H</i> -tetraazol-1-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo	210-214	500,1 (M+H)



(Continuación)

Ejemplo	Compuesto	p.f. (°C)	espectro de masas
186	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(2 <i>H</i> -tetrazol-2-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo	228-230	500,0 (M+H)
187	4-(4-Bromo-2-fluoroamilino)-6-metoxi-7-[2-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etoxi]-3-quinolin-carbonitrilo	180-184	483,0 (M+H)
188	4-(4-Bromo-2-fluoroamilino)-6-metoxi-7-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)etoxi]-3-quinolin-carbonitrilo	95-103	483,0 (M+H)
189	4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]propoxi}-6-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo	85-90	532,1 (M+H), 266,7 (M+2H) <sup>+</sup>

Se describen los siguientes compuestos

- 5 a) [4-(3-Bromo-fenilamino)-3-ciano-quinolin-6-il]-amida de ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- b) *N*-[4-[(3-Bromofenil)amino]-3-ciano-6-quinolinil]-4-(*N*-alil-*N*-metilamino)-2-butinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- c) *N*-[4-[(3-Bromofenil)amino]-3-ciano-6-quinolinil]-4-(*N*-metoxietil-*N*-metilamino)-2-butinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 10 d) *N*-[4-[(3-Bromofenil)amino]-3-ciano-6-quinolinil]-4-(bis-(2-metoxietil)amino)-2-butinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- e) [4-(3-Bromo-fenilamino)-3-cianoquinolin-6-il]-amida de ácido 4-metoximetoxi-but-2-inoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- f) 4-(4-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-metoxi-7-(2-piridin-4-il-etoxi)-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 15 g) [4-(3-Bromo-fenilamino)-3-cianoquinolin-6-il]-amida de ácido 4-(2-metoxi-etoxi)-but-2-inoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- h) [4-(3-Bromofenilamino)-3-cianoquinolin-6-il]amida de ácido 4-((2*S*)-2-metoximetilpirrolidin-1-il)but-2-inoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 20 i) [4-(3-Bromofenilamino)-3-cianoquinolin-6-il]amida de ácido 4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)but-2-inoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- j) 4-(3-Bromo-fenilamino)-6-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- k) [4-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 25 l) Diclorhidrato de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido (S)-4-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- m) [4-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(3-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 30 n) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- o) [4-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(2-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- p) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-bromo-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 35 q) 4-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-6-metoxi-7-(3-piridin-4-il-propoxi)-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- r) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-dialilamino-but-2-enoico o una

sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

s) [4-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

5 t) 3-Ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-([1,3]-dioxolan-2-ilmetil-metil-amino)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

u) [4-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

v) [4-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-tiomorfolin-4-il-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

10 w) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxiquinolin-6-il]-amida de ácido 4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

x) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(1,4,7-trioxa-10-azaciclododec-10-il)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

15 v) [4-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(metoxi-metil-amino)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

z) [4-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

aa) [4-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

20 bb) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-tiazolidin-3-il-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

cc) Bromuro de 3-{3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-ilcarbamoil]-alil}-4-metil-tiazol-3-io o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 dd) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

ee) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[bis-(2-hidroxi-propil)-amino]-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

ff) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

30 gg) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

hh) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxiquinolin-6-il]-amida de ácido 4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

35 ii) [4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-metoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-(4,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

jj) 4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-6-pirrolidin-1-il-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

kk) 4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(1*H*-pirrol-1-il)-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

40 ll) 6-(1-Aziridinil)-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

mm) [4-(3-Bromo-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida de ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

45 nn) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

oo) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi}-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- pp) 4-(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-7-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etoxi}-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- qq) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-{3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-propoxi}-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 5 rr) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-7-(3-tiomorfolin-4-il-propoxi)-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- ss) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-7-[3-(2-metoxi-etilamino)-propoxi]-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 10 tt) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-7-[3-(4-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- uu) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-[3-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-propoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- vv) 4-(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-7-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi}-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 15 ww) 4-(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-7-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- xx) 4-(2-Bromo-4-cloro-fenilamino)-6-metoxi-7-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- yy) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-[3-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 20 zz) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-[3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- aaa) Etiléster de ácido 1-{3-[3-ciano-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-quinolin-7-iloxi]-propil}-piperidin-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 25 bbb) 7-[3-(4-Acetil-1-piperazinil)propoxi]-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- ccc) 4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(4-morfolinil)-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 30 ddd) 7-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-propoxi]-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- eee) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- fff) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxi-fenilamino)-7-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi}-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 35 ggg) 7-[3-[Bis-(2-metoxi-etil)-amino]-propoxi]-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- hhh) 7-[3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi]-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-quinolin-3-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 40 iii) 4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-7-(4-morfolinil)-6-nitro-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- jjj) *N*-[4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-3-ciano-7-(4-morfolinil)-6-quinolinil]-2-butinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- kkk) 6-Amino-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-(4-morfolinil)-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 45 lll) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-(3-{[2-(4-morfolinil)etil]amino}propoxi)-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- mmm) 7-[3-[(2-Anilinoetil)amino]propoxi]-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo o una

- sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- nnn) *N*-[4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-3-ciano-7-(4-morfolinil)-6-quinolinil]acrilamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 5 ooo) 4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-7-{4-[2-(dimetilamino)etil]-1-piperazinil}-6-nitro-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- ppp) 6-Amino-4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-{4-[2-(dimetilamino)etil]-1-piperazinil}-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- qqq) *N*-[4-(3-Cloro-4-fluoroanilino)-3-ciano-7-{4-[2-(dimetilamino)etil]-1-piperazinil}-6-quinolinil]acrilamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 10 rrr) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-({2-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinil]etil}amino)-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- sss) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 15 ttt) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- uuu) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-(3-tienil)-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- vvv) 4-[(*E*)-2-(2-Quinolinil)etenil]anilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 20 www) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil]amino]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- xxx) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]amino]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- yyy) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-7-(3-tienil)-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 25 zzz) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- aaaa) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-7-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propoxi]-6-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 30 bbbb) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(1*H*-pirazol-1-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- cccc) *N*-[3-Ciano-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-quinolinil]-*N*-[4-(4-etil-1-piperazinil)butil]acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- dddd) *N*-[3-Ciano-4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-quinolinil]-*N*-(3-(4-etil-1-piperazinil)propil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 35 eeee) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-{3-[4-(2-metoxietil)-1-piperazinil]propoxi}-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- ffff) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-(1*H*-pirrol-1-il)-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 40 gggg) 4-(4-Bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etoxi]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- hhhh) 4-(4-Bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etoxi]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- iiii) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(1*H*-tetraazol-1-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 45 jjjj) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(2*H*-tetraazol-2-il)propoxi]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

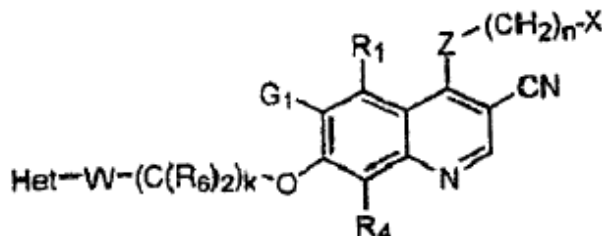
kkkk) 4-(4-Bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etoxi]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

llll) 4-(4-Bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etoxi]-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

5 mmmm) 4-(2,4-Dicloro-5-metoxianilino)-7-{3-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]propoxi}-6-metoxi-3-quinolin-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

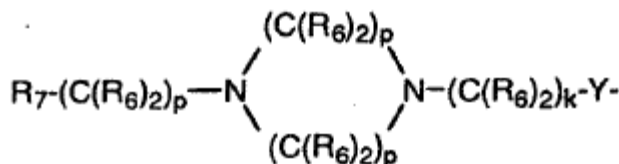
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1 que tiene la estructura:



en la que:

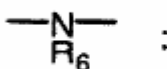
- 5 X es fenilo opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2-7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3-8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3-10 átomos de carbono, mercapto y benzoilamino;
- 10 Z es -NH;
- 15 cada R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> es H;
- 20 G<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2-6 átomos de carbono, alquiniloxi de 2-6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquenoiloximetilo de 4-9 átomos de carbono, alquinoiloximetilo de 4-9 átomos de carbono, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcóxiamino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoílo, N,N-dialquilcarbamoílo, N-alquil-N-alquenoilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenoilamino de 6-12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,
- 30



R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>-CH-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y-, R<sub>7</sub>(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-Y-, R<sub>7</sub>(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y- o Het-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-W-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y-;

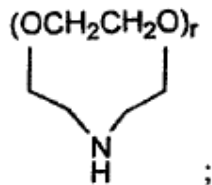
Y es un radical divalente seleccionado del grupo que consiste en:

- 35 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-, -O- y



R<sub>7</sub> es -NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, -J, -OR<sub>6</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup> o -NR<sub>6</sub>(OR<sub>6</sub>);  
 M es >NR<sub>6</sub>, -O-, >N-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub> o >N-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sub>6</sub>;  
 W es >NR<sub>6</sub>, -O- o es un enlace;

Het es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano y



5

en el que el heterociclo está opcionalmente monosustituido o disustituido en carbono o nitrógeno con  $R_6$ , opcionalmente monosustituido o disustituido en carbono con hidroxilo,  $-N(R_6)_2$  o  $-OR_6$ , opcionalmente monosustituido o disustituido en carbono con los radicales monovalentes  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  o  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$  u opcionalmente monosustituido o disustituido en un carbono saturado con radicales divalentes  $-O-$  o  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

10

$R_6$  es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1-6 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, carboxialquilo (2-7 átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1-3 átomos de carbono, dialquilamino de 2-6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometilo, alcóximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono o alquilo de 1-6 átomos de carbono;

15

$R_8$  y  $R_9$  son, cada uno de manera independiente,  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  o  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ; J es, de manera independiente, hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

20

a = 0 o 1;

g = 1-6;

k = 0-4;

n es 0;

25

p = 2-4;

q = 0-4;

r = 1-4;

s = 1-6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

30

con la condición de que:

cuando  $R_6$  sea alqueno de 2-6 átomos de carbono o alquino de 2-6 átomos de carbono, dicho resto alqueno o alquino está unido a un átomo de nitrógeno u oxígeno a través de un átomo de carbono saturado;

y con la condición adicional de que

cuando Y sea  $-NR_6-$  y  $R_7$  sea  $-NR_6R_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$  o  $-NR_6(OR_6)$ , entonces g = 2-6;

35

cuando Y sea  $-NR_6-$ , entonces k = 2-4;

cuando Y sea  $-O-$  y M o W sea  $-O-$ , entonces k = 1-4

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

y cuando W sea un enlace con Het unido a través de un átomo de nitrógeno e Y sea  $-O-$  o  $-NR_6-$ , entonces k = 2-4.

40

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Het es piridina, tiomorfolina 2,5-disustituida, imidazol 2-disustituido, tiazol sustituido, tiazolidina, imidazol N-sustituido, 1,4-piperazina N-sustituida, piperadina N-sustituida, dioxano, 1,3-dioxolano o pirrolidina N-sustituida.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45

4. Un compuesto de fórmula (I) según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, la inhibición del crecimiento o la erradicación de un neoplasma en un mamífero.

5. Un compuesto para su uso según lo reivindicado en la reivindicación 4, en el que el neoplasma está seleccionado del grupo que consiste en neoplasma de mama, riñón, vejiga, boca, laringe, esófago, estómago, colon, ovario y pulmón.

50

6. Un compuesto de fórmula (I) según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, la inhibición de la progresión o la erradicación de la enfermedad de poliquistosis renal en un mamífero.

7. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una sustancia antitumoral o con radioterapia, para su uso en el tratamiento del cáncer.