

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 229**

51 Int. Cl.:

A61P 7/06	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61K 31/4706	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/4745	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
C07D 215/40	(2006.01)		
C07D 333/34	(2006.01)		
C07D 513/04	(2006.01)		
C07D 215/42	(2006.01)		
C07D 215/46	(2006.01)		
C07D 215/50	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2012 PCT/EP2012/052694**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2012 WO12110603**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2012 E 12704090 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2675526**

54 Título: **Nuevos antagonistas de hepcidina de sulfonaminoquinolina.**

30 Prioridad:

18.02.2011 EP 11155103
08.04.2011 US 201161473223 P
02.02.2012 US 201213364566

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2017

73 Titular/es:

VIFOR (INTERNATIONAL) AG (100.0%)
Rechenstrasse 37
9001 St. Gallen, CH

72 Inventor/es:

BUHR, WILM;
BURCKHARDT, SUSANNA;
DÜRRENBARGER, FRANZ;
FUNK, FELIX;
GEISSER, PETER OTTO;
CORDEN, VINCENT ANTHONY;
COURTNEY, STEPHEN MARTIN;
DAVENPORT, TARA;
SLACK, MARK;
RIDGILL, MARK PETER;
YARNOLD, CHRISTOPHER JOHN;
DAWSON, GRAHAM;
BOYCE, SUSAN y
ELLENBROEK, ALBERTUS ANTONIUS

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, Jesús María

ES 2 623 229 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

Nuevos antagonistas de hepcidina de sulfonaminoquinolina

5 **Introducción:**

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas de hepcidina de fórmulas generales (Ia)-(Ib), a composiciones farmacéutica que las comprenden y a su uso para el tratamiento de enfermedades de deficiencias de hierro, en particular de anemias en conexión con enfermedades inflamatorias crónicas (anemia de enfermedad crónica (AEC) y anemia de inflamación (AI)) o de síntomas de deficiencia de hierro y anemias de deficiencia de hierro.

Antecedentes:

15 El hierro es un elemento traza esencial para casi todos los organismos y en este contexto es relevante en particular para el crecimiento y la formación de la sangre. El equilibrio del metabolismo del hierro en este contexto se regula principalmente al nivel de la recuperación de hierro de la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos y de la absorción duodenal de hierro unido en los alimentos. El hierro liberado se absorbe a través del intestino, en particular por medio de sistemas de transporte específicos (DMT-1, ferroportina, transferrina, receptores de transferrina), se transportan al torrente sanguíneo y se pasan por estos medios a los tejidos y órganos correspondientes.

20 El elemento hierro es de gran importancia en el cuerpo humano entre otros para el transporte de oxígeno, la toma de oxígeno, las funciones celulares, tales como el transporte de electrones mitocondrial y finalmente para el metabolismo energético en total.

El cuerpo de un humano contiene de media de 4 a 5 g de hierro, estando presente en enzimas, en la hemoglobina y en la mioglobina y como depósito o reserva de hierro en forma de ferritina y hemosiderina.

30 Aproximadamente la mitad de este hierro, aproximadamente 2 g, está presente como hierro hemo unido en la hemoglobina de los corpúsculos sanguíneos rojos. Ya que estos eritrocitos tienen solamente una vida limitada (75 - 150 días), deben formarse nuevos constantemente y eliminarse los antiguos (más de 2 millones de nuevos eritrocitos se forman por segundo). Esta capacidad de alta regeneración se logra por los macrófagos, en que estos absorben los eritrocitos envejecidos por fagocitosis, los lisan y de este modo pueden reciclar el hierro contenido en ellos para el metabolismo del hierro. La cantidad de hierro requerida para la eritropoyesis de aproximadamente 25 g se proporciona mayoritariamente de esta manera.

40 El requerimiento de hierro diario de un humano adulto está entre 0,5 y 1,5 mg al día, y para niños y mujeres embarazadas el requerimiento de hierro es 2 a 5 mg al día. Las pérdidas diarias de hierro, por ejemplo por exfoliación de las células cutáneas y las células epiteliales, es comparativamente baja, pero las pérdidas aumentadas de hierro ocurren, por ejemplo, en mujeres durante el sangrado menstrual. Las pérdidas de sangre generalmente pueden reducir de forma considerable el metabolismo del hierro, ya que se pierde aproximadamente 1 mg de hierro por 2 ml de sangre. La pérdida diaria de hierro normal de aproximadamente 1 mg se reemplaza de nuevo por un humano adulto sano a través de la ingesta diaria de alimentos. El metabolismo del hierro se regula a través de la absorción, siendo la tasa de absorción del hierro presente en el alimento entre un 6 y un 12 %, y en el caso de la deficiencia de hierro la tasa de absorción es hasta un 25 %.

45 La tasa de absorción se regula por el organismo como una función del requerimiento de hierro y el tamaño del almacén de hierro. En este contexto, el organismo humano usa iones de hierro tanto divalentes como trivalentes. Los compuestos de hierro (III) se disuelven convencionalmente en el estómago a un pH suficientemente ácido y de esta manera se vuelven disponibles para la absorción. La absorción del hierro tiene lugar en el intestino delgado superior por las células de la mucosa. En este contexto, para la absorción el hierro no hemo trivalente se reduce en primer lugar a Fe^{2+} por ejemplo por la ferrireductasa (citocromo b duodenal, en la membrana) en la membrana de las células intestinales, de manera que puede transportarse después por la proteína de transporte DMT1 (transportador de metal divalente 1) hacia las células intestinales.

50 Por otro lado, el hierro hemo entra en los eritrocitos sin cambiar a través de la membrana celular. En los eritrocitos, el hierro bien se almacena como hierro de depósito en la ferritina o se libera a la sangre por la proteína de transporte ferroportina, unido a la transferrina. La hepcidina juega un papel central en esta función, ya que es el factor de regulación esencial de la toma de hierro. El hierro divalente transportado a la sangre por la ferroportina se convierte en hierro trivalente por las oxidasas (ceruloplasmina, hefaestina), que se transporta después a los sitios relevantes en el organismo por medio de la transferrina (véase por ejemplo: "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism". M.W. Hentze, Cell 117,2004,285-297.)

La regulación del nivel de hierro en este contexto se controla o se regula por la hepcidina.

65 La hepcidina es una hormona peptídica que se produce en el hígado. La forma activa prevalente tiene 25 aminoácidos (véase por ejemplo: "Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of

inflammation". T. Ganz *Blood* 102,2003,783-8), aunque se han descubierto dos formas acortadas en el extremo amino, hepcidina-22 y hepcidina-20. La hepcidina actúa en la toma de hierro a través del intestino, a través de la placenta y en la liberación del hierro desde el sistema reticuloendotelial. En el cuerpo, la hepcidina se sintetiza a partir de la denominada pro-hepcidina en el hígado, codificándose la pro-hepcidina por el denominado gen HAMP. Si el organismo se suministra adecuadamente con hierro y oxígeno, se forma hepcidina aumentada. En las células de la mucosa del intestino delgado y en los macrófagos, la hepcidina se une a la ferroportina, por medio de lo que el hierro se transporta convencionalmente fuera del interior celular hacia la sangre.

5

10

La proteína de transporte ferroportina es una proteína de transporte de membrana que comprende 571 aminoácidos que se forman y se localizan en el hígado, el bazo, los riñones, el corazón, el intestino y la placenta. En particular, en este contexto la ferroportina se localiza en la membrana basolateral de las células epiteliales del intestino. La ferroportina unida de esta manera efectúa el exporte del hierro hacia la sangre en este punto. En este contexto, la ferroportina muy probablemente transporta hierro como Fe^{2+} . Si la hepcidina se une a la ferroportina, la ferroportina se transporta hacia el interior de la célula y se degrada, como resultado de lo que la liberación del hierro de las células está entonces casi completamente bloqueado. Si la ferroportina se inactiva a través de la hepcidina, el hierro almacenado en las células de la mucosa no pueden por lo tanto transportarse fuera, y el hierro se pierde con la exfoliación natural de las células a través de las heces. Como resultado, la absorción del hierro en el intestino se reduce por la hepcidina. Por otro lado, si el contenido de hierro en el suero se disminuye, la producción de hepcidina en los hepatocitos del hígado se reduce, de tal manera que se libera menos hepcidina y por lo tanto se inactiva menos ferroportina, como resultado de lo cual puede transportarse una cantidad aumentada de hierro al suero.

15

20

25

La ferroportina se localiza además en un alto grado en el sistema reticuloendotelial (RES, por sus siglas en inglés), al que también pertenecen los macrófagos.

30

La hepcidina juega un papel importante en el caso del metabolismo del hierro deteriorado en el contexto de inflamaciones crónicas, ya que la interleucina-6 en particular se aumenta con tales inflamaciones, que da lugar a un aumento en el nivel de hepcidina. La hepcidina aumentada se une a la ferroportina de los macrófagos por estos medios, como resultado de lo que el hierro se bloquea en este punto, que al final da lugar a una anemia relacionada con la inflamación (AEC o AI).

35

Ya que el organismo de los mamíferos no puede excretar hierro de forma activa, el metabolismo del hierro se controla esencialmente a través de la liberación celular del hierro desde los macrófagos, los hepatocitos y los enterocitos por medio de la hepcidina.

40

La hepcidina de esta manera juega un papel importante en la anemia funcional. En este caso, a pesar de un almacén de hierro completo, el requerimiento de hierro de la médula ósea para la eritropoyesis no se cumple de forma suficiente. La razón para esto se asume que es una concentración de hepcidina aumentada, que en particular limita el transporte de hierro desde los macrófagos bloqueando la ferroportina y de esta manera reduce en gran manera la liberación de hierro reciclado por fagocitosis.

45

En el caso de una alteración en el mecanismo de regulación de la hepcidina, un efecto directo se manifiesta en sí mismo de esta manera en el metabolismo del hierro en el organismo. Por ejemplo, si se previene la expresión de hepcidina, por ejemplo por un defecto genético, esto da lugar directamente a una sobrecarga de hierro, que se conoce como la enfermedad del almacenamiento de hierro hemocromatosis.

50

Por otra parte, la sobreexpresión de la hepcidina, por ejemplo, debido al proceso de inflamación, por ejemplo con inflamaciones crónicas, resulta directamente en niveles de hierro en suero reducidos. En los casos patológicos esto puede dar lugar a un contenido reducido de hemoglobina, una producción reducida de eritrocitos y por lo tanto a una anemia.

55

La duración del uso de los quimioterapéuticos en los tratamientos de carcinomas puede reducirse significativamente por una anemia existente, ya que el estado de la formación reducida de los corpúsculos sanguíneos rojos provocada por los quimioterapéuticos empleados se intensifica todavía más por una anemia existente.

60

Los síntomas adicionales de las anemias incluyen cansancio, palidez y capacidades de atención reducidas. Los síntomas clínicos de la anemia incluyen bajos contenidos de hierro en suero (hipoferremia), bajos contenidos de hemoglobina, bajo nivel de hematocrito y un número reducido de corpúsculos sanguíneos rojos, reticulocitos reducidos y valores aumentados de receptores de transferrina solubles.

65

Los síntomas de deficiencia de hierro o anemias de hierro se tratan convencionalmente suministrando hierro. En este contexto, la sustitución con hierro tiene lugar bien por vía oral o por administración intravenosa de hierro. La eritropoyetina y otras sustancias estimulantes de la eritropoyesis pueden emplearse además en el tratamiento de anemias para dar un impulso a la formación de corpúsculos sanguíneos rojos.

Las anemias que están provocadas por enfermedades crónicas, por ejemplo enfermedades inflamatorias crónicas, pueden tratarse solamente de forma inadecuada con tales métodos de tratamiento convencionales. Las citocinas, tales como en particular la citocina inflamatoria, en particular juegan un papel particular en las anemias que se basa en los procesos de inflamación crónica. Una sobreexpresión de hepcidina ocurre en particular con tales enfermedades inflamatorias crónicas y se sabe que da lugar a una biodisponibilidad reducida de hierro para la formación de los corpúsculos de sangre roja.

De esto surge la necesidad de un método de tratamiento eficaz para anemias mediadas o impartidas por hepcidina, en particular aquellas que no pueden tratarse con una sustitución de hierro convencional, tales como aquellas anemias que se provocan por enfermedades inflamatorias crónicas (AEC y AI).

La anemia se atribuye entre otros a aquellas enfermedades inflamatorias crónicas mencionadas, y a la malnutrición o a dietas bajas en hierro o hábitos de alimentación desequilibrados bajos en hierro. Las anemias ocurren además debido a la absorción reducida o pobre de hierro, por ejemplo debida a gastrectomías o enfermedades tales como la enfermedad de Crohn. Una deficiencia de hierro también puede darse como resultado de una pérdida de sangre aumentada, por ejemplo debido a una lesión, un sangrado menstrual grave o donación de sangre. También se conoce un requerimiento de hierro aumentado en la fase de crecimiento de los adolescentes y niños y en mujeres embarazadas. Ya que una deficiencia de hierro da lugar no solamente a la formación reducida de corpúsculos sanguíneos rojos sino por lo tanto también a un suministro pobre de oxígeno al organismo, que puede dar lugar a los síntomas anteriormente mencionados, tales como cansancio, palidez y falta de concentración y además precisamente en los adolescentes a efectos negativos a largo plazo en el desarrollo cognitivo, una terapia particularmente eficaz además de la terapia de sustitución convencional también es de interés particular para este sector.

Los compuestos que se unen a la hepcidina o a la ferroportina y por lo tanto que inhiben la unión de la hepcidina a la ferroportina y por lo tanto a su vez previenen la inactivación de la ferroportina por la hepcidina, o compuestos que, aunque la hepcidina se una a la ferroportina, previenen la internalización del complejo hepcidina-ferroportina y de esta manera previenen la inactivación de la ferroportina por la hepcidina, pueden denominarse en términos generales antagonistas de hepcidina.

Usando tales antagonistas de hepcidina, también está además generalmente la posibilidad, por ejemplo inhibiendo la expresión de hepcidina o bloqueando la interacción hepcidina-ferroportina, de actuar directamente en el mecanismo de regulación de la hepcidina y por lo tanto de prevenir a través de esta ruta bloqueando la ruta de transporte de hierro desde los macrófagos del tejido, las células hepáticas y las células de la mucosa en el suero a través de la proteína de transporte ferroportina. Con tales antagonistas de hepcidina o inhibidores de la expresión de la ferroportina, las sustancias están por lo tanto disponibles que son adecuadas para la preparación de composiciones farmacéuticas o medicamentos en el tratamiento de anemias, en particular anemias con enfermedades inflamatorias crónicas. Estas sustancias pueden emplearse para el tratamiento de tales trastornos y las enfermedades resultantes, ya que estas tienen una influencia directa en el aumento en la liberación del hierro hemo reciclado por los macrófagos y efectúan un aumento en la absorción de hierro de hierro liberado desde el alimento en el tracto intestinal. Tales sustancias, inhibidores de la expresión de hepcidina o antagonistas de hepcidina, pueden usarse de esta manera para el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro, tales como enfermedades de deficiencia de hierro, anemias y enfermedades relacionadas con la anemia. En particular, esto también incluye aquellas anemias que están provocadas por enfermedades inflamatorias agudas o crónicas, tales como, por ejemplo, enfermedades osteoarticulares, tales como poliartritis reumatoide, o enfermedades que se asocian a síndromes inflamatorios. Tales sustancias pueden por lo tanto ser de beneficio particular en particular en las indicaciones de cáncer, en particular en cáncer colorrectal, mieloma múltiple, cáncer de ovario y de endometrio y cáncer de próstata, CKD 3-5 (enfermedad renal crónica de fase 3-5) CHF (fallo cardíaco crónico), RA (artritis reumatoide), SLE (lupus eritematoso sistémico) e IBD (enfermedad inflamatoria del intestino) (por sus siglas en inglés).

Técnica anterior:

Los antagonistas de la hepcidina o los compuestos que tienen una acción inhibitoria o que asiste en las rutas de regulación bioquímicas en el metabolismo del hierro se conocen en principio de la técnica anterior.

De esta manera, por ejemplo, el documento WO 2008/036933 describe ARNdc de doble cadena que tiene una acción inhibitoria en la expresión de genes HAMP humanos en las células y por lo tanto ya suprime la formación de hepcidina, que se codifica por el gen HAMP, en una etapa muy temprana en la ruta de señalización del metabolismo del hierro. Como resultado, se forma menos hepcidina, de tal manera que la hepcidina no está disponible para la inhibición de ferroportina, de tal manera que el transporte de hierro desde la célula hacia la sangre por la ferroportina puede tener lugar sin impedirse.

Los compuestos adicionales que tienen por objeto directamente la reducción de la expresión de hepcidina se

conocen del documento US 2005/020487, que describe compuestos que tienen una acción estabilizante de HIF- α y por lo tanto dan lugar a una reducción en la expresión de hepcidina.

5 La materia objeto del documento US 2007/004618 es ARNip, que tiene una acción inhibitoria directamente en la expresión del ARNm de la hepcidina.

10 Todos estos compuestos o métodos son por lo tanto aquellos que empiezan en la ruta del metabolismo del hierro antes de la formación de la hepcidina y ya regulan su formación general aguas abajo. Además, sin embargo, también tales sustancias y compuestos se conocen y se describen en la técnica anterior que se unen en el cuerpo a la hepcidina que ya se ha formado y por lo tanto inhiben su acción de unión en la proteína de transporte de membrana ferroportina, de tal manera que una inactivación de la ferroportina por la hepcidina ya no es posible. Tales compuestos se denominan de esta manera antagonistas de hepcidina, aquellos basados en anticuerpos de hepcidina conociéndose en particular de este grupo. Tales documentos se conocen adicionalmente en la técnica anterior que describe diversos mecanismos para la acción en la expresión de hepcidina, por ejemplo por moléculas de ARN o ADN antisentido, ribozimas y anticuerpos anti-hepcidina. Tales mecanismos se describen, por ejemplo, en el documento EP 1 392 345.

20 El documento WO2009/058797 desvela adicionalmente anticuerpos anti-hepcidina y el uso de los mismos para la unión específica a la hepcidina-25 humana, y por lo tanto el uso de los mismos para el tratamiento terapéutico de contenidos bajos de hierro, en particular de anemias.

Los compuestos adicionales que actúan como antagonistas de la hepcidina y que se forman a partir del grupo de anticuerpos de hepcidina se conocen a partir de los documentos EP 1 578 254, WO2008/097461, US2006/019339, WO2009/044284 o WO2009/027752.

25 Además, los anticuerpos que se unen a la ferroportina-1 y por lo tanto activan la ferroportina para asistir en el transporte de hierro desde la célula hacia el suero por este medio también se conocen. Tales anticuerpos de ferroportina-1 se conocen, por ejemplo, del documento US2007/218055.

30 Todos estos compuestos descritos que pueden actuar como antagonistas de hepcidina o pueden mostrar una acción inhibitoria en la expresión de hepcidina son compuestos de mayor peso molecular, en particular aquellos que son principalmente obtenibles por procesos de ingeniería genética.

35 Además, los compuestos de bajo peso molecular que juegan un papel en el metabolismo del hierro y que pueden tener bien una acción inhibitoria o bien de asistencia también se conocen.

40 El documento WO2008/109840 describe de esta manera ciertos compuestos tricíclicos que pueden emplearse en particular para el tratamiento de trastornos en el metabolismo del hierro, tales como, por ejemplo, trastornos de ferroportina, siendo estos compuestos capaces de actuar mediante la regulación de DMT-1 en forma de inhibición o de activación. En este contexto, los compuestos de este documento WO08/109840 se describen en particular como inhibidores de DMT-1, por lo que pueden emplearse preferentemente en enfermedades con acumulación aumentada de hierro o enfermedades de almacenamiento de hierro, tales como la hemocromatosis.

45 El documento WO2008/121861 también desvela compuestos de bajo peso molecular que tienen una acción reguladora en el mecanismo de DMT-1. Ciertos compuestos de pirazol y pirrol se tratan en este punto, describiéndose también el tratamiento de trastornos de sobrecarga de hierro, por ejemplo en base de los trastornos de ferroportina, en este punto en particular.

50 La materia objeto del documento US2008/234384 es adicionalmente ciertos compuestos diario y diheteroarilo para el tratamiento de trastornos en el metabolismo del hierro, tales como, por ejemplo, trastornos de ferroportina, que igualmente por su acción como inhibidores de DMT-1 pueden emplearse en particular para el tratamiento de trastornos en base a la acumulación aumentada de hierro. En este documento, sin embargo, también se mencionan bastante en general posibles mecanismos reguladores de DMT-1 que pueden emplearse para su uso en síntomas de deficiencia de hierro.

55 Lo mismo se aplica al documento WO2008/151288, que describe ciertos compuestos aromáticos y heteroaromáticos con una acción en la regulación de DMT-1 y por lo tanto para el tratamiento de trastornos en el metabolismo del hierro.

60 Los compuestos de bajo peso molecular descritos en la técnica anterior que tendrán una acción en el metabolismo del hierro se basan por lo tanto en mecanismos reguladores de DMT-1 y se desvelan en particular para su uso como agentes para el tratamiento de trastornos de acumulación de hierro o en síndromes de sobrecarga de hierro, tales como la hemocromatosis.

65 "Role of STAT1, NF-kappaB, and C/EBPbeta in the macrophage transcriptional regulation of Hepcidin by mycobacterial infection and IFN-gamma" (Sow Fatoumata B. et al., Journal of Leukocyte Biology, 86 (5),

2009) se refiere al uso de inhibidores de NFκB como antagonistas de hepcidina pero se mantiene en silencio acerca del uso de derivados de 8-sulfonaminoquinolina.

5 "Hepcidin in human iron disorders: Therapeutic implications" (Pietrangelo et al., Journal of Hepatology, 54 (1), 2011) se refiere al uso de antagonistas de hepcidina para tratar trastornos del metabolismo del hierro tales como anemia. Sin embargo, la publicación se mantiene en silencio acerca del uso de derivados de 8-sulfonaminoquinolina en tal indicación.

10 "Hepcidin - Central-regulator of iron-metabolism" (Atanasiu Valeriu et al., European Journal of Haematology, 78 (1), 2007) da una vista general de la hepcidina y su función. Sin embargo, no surgen de éste indicaciones de antagonistas de bajo peso molecular, en particular aquellos con una estructura sulfoaminoquinolina.

15 Pietrangelo et al., Journal of Hepatology, 173 - 181, (54), 2011, WO 2004/108121 A1 and Crosby et al., Blood, 83A-84A, (108), 2006 describe métodos que marcan como diana la hepcidina para tratar trastornos del metabolismo del hierro.

20 Se han descrito varios compuestos químicos en la base estructural de las sulfoaminoquinolinas para su uso en el campo médico por ejemplo en el tratamiento de cáncer o diabetes, como agente anti malaria, como agente antibacteriano o como inhibidores de la metaloproteinasas, inhibidores de quinasa o inhibidores de fosfatasa etc. Por ejemplo, el documento EP 726254 se refiere a N-(4-quinolilcarbonil)guanidinas como inhibidores del contratransporte de ion hidrógeno-sodio. Los documentos adicionales, que se refieren a derivados de 8-sulfoaminoquinolina para su uso en el campo médico son por ejemplo el documento WO2010/051064 A1, el documento WO2008/074068 A1, el documento US2007/254894 A1 o "Identification of N-(quinolin-8-yl)benzenesulfonamides as agents capable of down-regulating NfκB activity within two separate highthroughput screens of NfκB activation" (Xie et al., Bioorganic & Medical Chemistry Letters, 25 18 (1), 2007), "Convenient preparation of N-8-quinolinyl benzenesultams as novel NF-κB inhibitors" (Xie et al., Tetrahedron Letters, 49 (14), 2008) o "Synthesis and in vitro evaluation of leishmanicidal and trypanocidal activities of N-quinolin-8-yl-arylsulfonamides" (Da Silva et al., Bioorganic & Medical Chemistry, 15 (24), 2007).

30 El documento WO2008/144011 A1 se refiere al uso de derivados 8-sulfoaminoquinolina seleccionados en el tratamiento médico de deficiencias autoinmunes y trastornos inflamatorios tales como por ejemplo anemia aplásica (ataque autoinmune a la médula ósea), anemia perniciosa (anemia debida a la absorción inadecuada de la vitamina B12), lupus eritematoso sistémico o enfermedad inflamatoria del intestino. Sin embargo, el documento se mantiene en silencio acerca del uso de los derivados 8-sulfoaminoquinolina seleccionados en el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro tales como por ejemplo enfermedades de deficiencia de hierro o anemia férrica. Además, el documento WO2009/134973 A1 se refiere al uso de derivados 8-sulfoaminoquinolina seleccionados en el tratamiento médico de por ejemplo anemia aplásica pero se mantiene en silencio acerca de cualquier uso de los mismos en el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro, especialmente de enfermedades de deficiencia de hierro o anemia férrica.

45 Adicionalmente se conoce el uso de sulfonaminoquinolinas en la formación de complejos metálicos, tales como por ejemplo complejos de hierro (III) como se describe en "Fluorometric determination of iron using 5-(4-methoxyphenylazo)-8-(4-toluenesulfonamido) quinoline" (Zeng Zuotao and Jewsbury Roger A., Analyst, 125 (9), 1661-1665, 2000).

50 En consecuencia, los compuestos químicos en la base estructural de la sulfonaminoquinolina no se han descrito todavía hasta ahora en conexión con el tratamiento de trastornos en el metabolismo del hierro. Adicionalmente, no se han descrito todavía hasta ahora estructuras químicas de bajo peso molecular que muestren su acción como antagonistas de hepcidina y como resultado sean adecuadas para el tratamiento de trastornos en el metabolismo del hierro.

OBJETO:

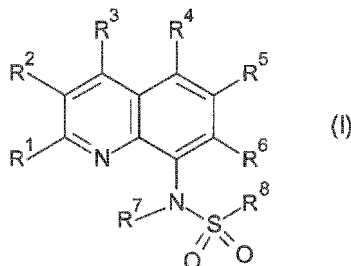
55 El objeto de la presente invención fue proporcionar en particular tales compuestos que pueden emplearse para su uso para trastornos de deficiencia de hierro o anemias, en particular AEC y AI y que actúan en el metabolismo del hierro en particular como antagonistas de la hepcidina y por lo tanto muestran una acción antagonista y a través de esta reguladora en la interacción hepcidina-ferroportina en el metabolismo del hierro. Fue adicionalmente un objeto particular de la presente invención proporcionar en este contexto tales compuestos que se eligen del grupo de compuestos de bajo peso molecular en los que generalmente pueden prepararse por rutas de síntesis más sencillas que los compuestos antagonistas o inhibidores de hepcidina obtenibles por procesos de ingeniería genética, tales como ARN, ADN o anticuerpos.

65 **Descripción de la invención:**

Los presentes inventores han descubierto que ciertos compuestos del grupo de las sulfonaminoquinolinas tienen una acción como antagonistas de hepcidina.

Se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula (I) estructural general

5



en la que

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- hidroxilo,
- 15 - carboxilo,
- halógeno,
- ciano,
- nitro,
- sulfonilo (-SO₂R) opcionalmente sustituido,
- 20 - aminocarbonilo opcionalmente sustituido,
- aminosulfonilo opcionalmente sustituido,
- amino opcionalmente sustituido,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- acilo opcionalmente sustituido,
- 25 - alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido,
- aciloxi opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido,
- ariloxi opcionalmente sustituido,
- alquenilo opcionalmente sustituido,
- 30 - alquinilo opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

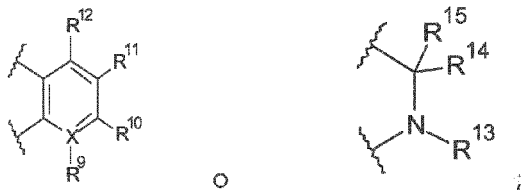
- 35 - hidrógeno,
- sulfonilo (-SO₂R) opcionalmente sustituido,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- alquenilo opcionalmente sustituido,
- 40 - alquinilo opcionalmente sustituido,
- acilo opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido; y

45 R^8 se selecciona del grupo que consiste en:

- hidroxilo,
- amino opcionalmente sustituido,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- 50 - alcoxi opcionalmente sustituido,
- ariloxi opcionalmente sustituido,
- alquenilo opcionalmente sustituido,
- alquinilo opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- 55 - heterociclilo opcionalmente sustituido;

o en la que los sustituyentes R^1 a R^5 y R^7 tienen uno de los significados anteriores y R^6 y R^8 juntos forman

un resto de fórmula



5 en las que

X es C o N (preferentemente C)

10 R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- hidroxilo,
- halógeno,
- 15 - ciano,
- nitro,
- carboxilo,
- sulfonilo (-SO₂R) opcionalmente sustituido,
- aminocarbonilo opcionalmente sustituido,
- 20 - aminosulfonilo opcionalmente sustituido,
- amino opcionalmente sustituido,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- acilo opcionalmente sustituido,
- alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido,
- 25 - aciloxi opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido,
- ariloxi opcionalmente sustituido,
- alquenilo opcionalmente sustituido,
- alquinilo opcionalmente sustituido,
- 30 - arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en:

- 35 - hidrógeno,
- sulfonilo (-SO₂R) opcionalmente sustituido,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- alquinilo opcionalmente sustituido,
- alquenilo opcionalmente sustituido,
- 40 - acilo opcionalmente sustituido,
- alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido; y

45 R¹⁴ y R¹⁵ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- hidroxilo,
- halógeno,
- 50 - ciano,
- nitro,
- carboxilo,
- sulfonilo (-SO₂R) opcionalmente sustituido,
- aminocarbonilo opcionalmente sustituido,
- 55 - aminosulfonilo opcionalmente sustituido,
- amino opcionalmente sustituido,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- acilo opcionalmente sustituido,
- alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido,
- 60 - aciloxi opcionalmente sustituido,

- alcoxi opcionalmente sustituido,
- ariloxi opcionalmente sustituido,
- alquenilo opcionalmente sustituido,
- alquinilo opcionalmente sustituido,
- 5 - arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
para su uso en el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro.

10 En el contexto de la divulgación entera los grupos sustituyentes anteriormente mencionados se definen como sigue.

15 En el contexto de la presente divulgación el sustituyente X es preferentemente C.

El alquilo opcionalmente sustituido incluye preferentemente:

alquilo de cadena recta o ramificada que tiene preferentemente 1 a 8, más preferentemente 1 a 6, en particular preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. En una realización de la invención, alquilo de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido puede incluir también tales grupos alquilos en los que preferentemente 1 a 3 átomo o átomos de carbono se reemplazan por grupos hetero-análogos correspondientes que contienen nitrógeno, oxígeno o azufre. Esto significa en particular que, por ejemplo, uno o más grupos metileno en los radicales alquilo mencionados pueden reemplazarse por NH, O o S.

25 Alquilo opcionalmente sustituido incluye adicionalmente cicloalquilo que tiene preferentemente 3 a 8, más preferentemente 5 o 6, en particular preferentemente 6 átomos de carbono.

Los sustituyentes del alquilo opcionalmente sustituido definido anteriormente incluyen preferentemente 1 a 3 sustituyentes idénticos o diferentes que se eligen, por ejemplo, del grupo que consiste en: hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi, como se define a continuación, ariloxi opcionalmente sustituido, como se define a continuación, heterociclioxi opcionalmente sustituido, como se define a continuación, carboxilo, acilo opcionalmente sustituido, como se define a continuación, arilo opcionalmente sustituido, como se define a continuación, heterociclilo opcionalmente sustituido, como se define a continuación, amino opcionalmente sustituido, como se define a continuación, mercapto, alquil-, aril- o heterocicliilsulfonilo (R-SO₂) opcionalmente sustituido, como se define a continuación.

Los ejemplos de radicales alquilo que tienen 1 a 8 átomos de carbono incluyen: un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo i-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo i-pentilo, un grupo sec-pentilo, un grupo t-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 3-etilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo n-heptilo, un grupo 1-metilhexilo, un grupo 2-metilhexilo, un grupo 3-metilhexilo, un grupo 4-metilhexilo, un grupo 5-metilhexilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo 2-etilpentilo, un grupo 3-etilpentilo, un grupo 4-etilpentilo, un grupo 1,1-dimetilpentilo, un grupo 2,2-dimetilpentilo, un grupo 3,3-dimetilpentilo, un grupo 4,4-dimetilpentilo, un grupo 1-propilbutilo, un grupo n-octilo, un grupo 1-metilheptilo, un grupo 2-metilheptilo, un grupo 3-metilheptilo, un grupo 4-metilheptilo, un grupo 5-metilheptilo, un grupo 6-metilheptilo, un grupo 1-etilhexilo, un grupo 2-etilhexilo, un grupo 3-etilhexilo, un grupo 4-etilhexilo, un grupo 5-etilhexilo, un grupo 1,1-dimetilhexilo, un grupo 2,2-dimetilhexilo, un grupo 3,3-dimetilhexilo, un grupo 4,4-dimetilhexilo, un grupo 5,5-dimetilhexilo, un grupo 1-propilpentilo, un grupo 2-propilpentilo etc. Aquellos que tienen 1 a 6 átomos de carbono, en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y butilo, se prefieren. Los más preferidos son alquilo C₁ a C₄, tales como, en particular, metilo y etilo e i-propilo.

Los ejemplos de grupos alquilo que surgen por reemplazamiento por uno o más grupos hetero-análogos, tales como -O-, -S- o -NH-, son preferibles aquellos en los que uno o más grupos metileno se reemplazan por -O- para formar un grupo éter, tal como metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo etc., 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo etc., 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo y 2-etoxietilo siendo particularmente preferidos.

60 De acuerdo con la divulgación, los grupos poliéter, tales como grupos poli(etileno), también se incluyen en la definición de alquilo.

Los radicales cicloalquilo que tienen 3 a 8 átomos de carbono incluyen preferentemente: un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo. Se prefieren un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. Se prefieren particularmente un grupo ciclopropilo y un grupo ciclohexilo.

En el contexto de la presente divulgación, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor o cloro o bromo.

- 5 Los ejemplos de un radical alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con halógeno incluyen:

un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo bromometilo, un grupo dibromometilo, un grupo tribromometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo 1,2-dicloroetilo, un grupo 1,2-dibromoetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo heptafluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 1-cloropropilo, un grupo 1-bromopropilo, un grupo 2-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 2-bromopropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 3-bromopropilo, un grupo 1,2-difluoropropilo, un grupo 1,2-dicloropropilo, un grupo 1,2-dibromopropilo, un grupo 2,3-difluoropropilo, un grupo 2,3-dicloropropilo, un grupo 2,3-dibromopropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, un grupo 2-fluorobutilo, un grupo 2-clorobutilo, un grupo 2-bromobutilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 4-clorobutilo, un grupo 4-bromobutilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, un grupo perfluorobutilo, un grupo 2-fluoropentilo, un grupo 2-cloropentilo, un grupo 2-bromopentilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo 5-cloropentilo, un grupo 5-bromopentilo, un grupo perfluoropentilo, un grupo 2-fluorohexilo, un grupo 2-clorohexilo, un grupo 2-bromohexilo, un grupo 6-fluorohexilo, un grupo 6-clorohexilo, un grupo 6-bromohexilo, un grupo perfluorohexilo, un grupo 2-fluoroheptilo, un grupo 2-cloroheptilo, un grupo 2-bromoheptilo, un grupo 7-fluoroheptilo, un grupo 7-cloroheptilo, un grupo 7-bromoheptilo, un grupo perfluoroheptilo, etc. Se prefiere un grupo trifluorometilo.

25 Los ejemplos de un radical cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono y sustituido con halógeno incluyen: un grupo 2-fluorociclopentilo, un grupo 2-clorociclopentilo, un grupo 2-bromociclopentilo, un grupo 3-fluorociclopentilo, un grupo 3-clorociclopentilo, un grupo 3-bromociclopentilo, un grupo 2-fluorociclohexilo, un grupo 2-clorociclohexilo, un grupo 2-bromociclohexilo, un grupo 3-fluorociclohexilo, un grupo 3-clorociclohexilo, un grupo 3-bromociclohexilo, un grupo 4-fluorociclohexilo, un grupo 4-clorociclohexilo, un grupo 4-bromociclohexilo, un grupo di-fluorociclopentilo, un grupo di-clorociclopentilo, un grupo di-bromociclopentilo, un grupo di-fluorociclohexilo, un grupo di-clorociclohexilo, un grupo di-bromociclohexilo, un grupo tri-fluorociclohexilo, un grupo tri-clorociclohexilo, un grupo tri-bromociclohexilo etc.

- 35 Los ejemplos de un radical alquilo sustituido con hidroxilo incluyen los radicales alquilo anteriormente mencionados que contienen 1 a 3 radicales hidroxilo, tales como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo etc. prefiriéndose 2-hidroxietilo.

40 Los ejemplos de un radical alquilo sustituido con alcoxi incluyen los radicales alquilo anteriormente mencionados que contienen 1 a 3 radicales alcoxi, como se define a continuación, tales como, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo etc., 2-metoxietileno etc. Se prefieren 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo.

45 Los ejemplos de un radical alquilo sustituido con ariloxi incluyen los radicales alquilo anteriormente mencionados que contienen 1 a 3 radicales ariloxi, como se define a continuación, tales como, por ejemplo, fenoximetilo, 2-fenoxietilo y 2- o 3-fenoxipropilo etc. Se prefiere el fenoximetilo.

50 Los ejemplos de un radical alquilo sustituido con heterociclioxi incluyen los radicales alquilo anteriormente mencionados que contienen 1 a 3 radicales heterociclioxi, como se define a continuación, tales como, por ejemplo, piridin-2-iloximetilo, -etilo o -propilo, piridin-3-iloximetilo, -etilo o -propilo, tiofen-2-iloximetilo, -etilo o -propilo, tiofen-3-iloximetilo, -etilo o -propilo, furan-2-iloximetilo, -etilo o propilo, furan-3-iloximetilo, -etilo o -propilo, etc.

55 Los ejemplos de un radical alquilo sustituido con acilo incluyen los radicales alquilo anteriormente mencionados que contienen 1 a 3 radicales acilo, como se define a continuación.

Los ejemplos de un grupo alquilo sustituido con cicloalquilo incluyen los radicales alquilo anteriormente mencionados que contienen 1 a 3, preferentemente un grupo cicloalquilo (opcionalmente sustituido), tales como, por ejemplo: ciclohexilmetilo, 2-ciclohexilmetilo, 2- o 3-ciclohexilpropilo etc.

60 Los ejemplos de un grupo alquilo sustituido con arilo incluyen los radicales alquilo anteriormente mencionados que contienen 1 a 3, preferentemente un grupo arilo (opcionalmente sustituido), tales como, por ejemplo, fenilmetilo, 2-fenilmetilo, 2- o 3-fenilpropilo etc., prefiriéndose fenilmetilo.

65 Los ejemplos de un grupo alquilo sustituido con heterocicliilo incluyen los radicales alquilo anteriormente mencionados que contienen 1 a 3, preferentemente un grupo heterocicliilo (opcionalmente sustituido), como

se define a continuación, tales como, por ejemplo, 2-piridin-2-il-etilo, 2-piridin-3-il-etilo, piridin-2-il-metilo, piridin-3-il-metilo, 2-furan-2-il-etilo, 2-furan-3-il-etilo, furan-2-il-metilo, furan-3-il-metilo, 2-tiofen-2-il-etilo, 2-tiofen-3-il-etilo, tiofen-2-il-metilo, tiofen-3-il-metilo, imidazol-1-il-metilo, imidazol-2-il-metilo, 2-imidazol-1-il-etilo, 2-imidazol-2-il-etilo, 2-morfoliniletilo, tales como 2-morfolin-4-il-etilo, morfoliniletilo, tales como morfolin-4-il-metilo, 2-tetrahidrofuraniletilo, tales como 2-tetrahidrofuran-2-iletilo, tetrahidrofuraniletilo, tales como tetrahidrofuran-2-il-metilo etc.

Los ejemplos de un radical alquilo sustituido con amino incluyen los radicales alquilo anteriormente mencionados que contienen 1 a 3, preferentemente un grupo amino (opcionalmente sustituido), como se define a continuación, tales como, por ejemplo, metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, 2-metilaminometilo (di-metilaminometilo), 2-etilaminometilo (di-etilaminometilo), 3-etilaminometilo, 2-metilaminoetilo (dimetilaminoetilo), 2-etilaminoetilo (di-etilaminoetilo), 3-etilaminoetilo etc. prefiriéndose 2-metilaminometilo (di-metilaminometilo).

Alcoxi opcionalmente sustituido incluye un grupo alquil-O opcionalmente sustituido, en el que puede hacerse referencia a la definición anterior con respecto a la definición del grupo alquilo. Los grupos alcoxi preferidos son grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen hasta 6 átomos de carbono, tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propiloxi, un grupo i-propiloxi, un grupo n-butiloxi, un grupo i-butiloxi, un grupo sec-butiloxi, un grupo t-butiloxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo i-pentiloxi, un grupo sec-pentiloxi, un grupo t-pentiloxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo i-hexiloxi, un grupo t-hexiloxi, un grupo sec-hexiloxi, un grupo 2-metilpentiloxi, un grupo 3-metilpentiloxi, un grupo 1-etilbutiloxi, un grupo 2-etilbutiloxi, un grupo 1,1-dimetilbutiloxi, un grupo 2,2-dimetilbutiloxi, un grupo 3,3-dimetilbutiloxi, un grupo 1-etil-1-metilpropiloxi y grupos cicloalquiloxi, tales como un grupo ciclopentiloxi o un grupo ciclohexiloxi. Se prefieren un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propiloxi, un grupo i-propiloxi, un grupo n-butiloxi, un grupo i-butiloxi, un grupo sec-butiloxi, un grupo t-butiloxi. Se prefieren particularmente el grupo metoxi, el grupo etoxi y el grupo i-propiloxi. El grupo metoxi es el más preferido. Se prefiere además un grupo alquil-O sustituido, en particular un grupo difluorometoxi (-OCHF₂) y uno trifluorometoxi (-OCF₃) así como un grupo dimetilaminoetoxi o un grupo benciloxi (Fenil-CH₂-O-).

Ariloxi opcionalmente sustituido incluye un grupo aril-O opcionalmente sustituido, en el que puede hacerse referencia a siguiente definición de arilo opcionalmente sustituido con respecto a la definición del grupo arilo. Los grupos ariloxi preferidos incluyen grupos arilo de 5 y 6 miembros, entre los que fenoxi, que puede estar opcionalmente sustituido, se prefiere.

Heterociciloxi opcionalmente sustituido incluye un grupo heterocicliil-O opcionalmente sustituido, en el que puede hacerse referencia a siguiente definición de heterociclilo opcionalmente sustituido con respecto a la definición del grupo heterociclilo. Los grupos heterociciloxi preferidos incluyen grupos heterociciloxi de 5 y 6 miembros, entre los que se prefiere piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, tiofen-2-iloxi, tiofen-3-iloxi, furan-2-iloxi, furan-3-iloxi.

Alquenilo opcionalmente sustituido en el contexto entero de la invención incluye preferentemente:

alquenilo de cadena recta o de cadena ramificada que tiene 2 a 8 átomos de carbono y cicloalquenilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido preferentemente con 1 a 3 sustituyentes idénticos o diferentes, tales como hidroxilo, halógeno o alcoxi. Los ejemplos incluyen: vinilo, 1-metilvinilo, alilo, 1-butenilo, isopropenilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo. Se prefieren vinilo o alilo.

Alquinilo opcionalmente sustituido en el contexto entero de la invención incluye preferentemente:

alquinilo de cadena recta o de cadena ramificada que tiene 2 a 8 átomos de carbono y cicloalquinilo que tiene 5 a 8 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido preferentemente con 1 a 3 sustituyentes idénticos o diferentes. Con respecto a la definición del alquinilo opcionalmente sustituido, se hace referencia a la definición anterior del alquilo opcionalmente sustituido que tiene más de un átomo de carbono, en el que los alquinos opcionalmente sustituidos incluyen al menos un triple enlace C≡C. Los ejemplos incluyen: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y variantes de los mismos opcionalmente sustituidos como se define anteriormente. Se prefieren etinilo y etinilo opcionalmente sustituido.

Arilo opcionalmente sustituido en el contexto entero de la invención incluye preferentemente:

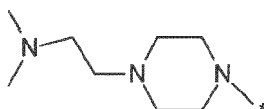
radicales hidrocarburo aromático que tienen 6 a 14 átomos de carbono (no incluyéndose los átomos de carbono de los posibles sustituyentes), que pueden ser mono- o bicíclicos y que pueden estar sustituidos preferentemente con 1 a 3 sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de hidroxilo, halógeno, como se define anteriormente, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, como se define a continuación, mercapto, alquilo opcionalmente sustituido, como se define anteriormente, acilo opcionalmente sustituido, como se define a continuación y alcoxi opcionalmente sustituido, como se define anteriormente, ariloxi opcionalmente

- sustituido, como se define anteriormente, heterociclilo, como se define anteriormente, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido como se define a continuación, arilo opcionalmente sustituido, como se define en este punto, heterociclilo opcionalmente sustituido, como se define a continuación. Los radicales hidrocarburo aromáticos que tienen 6 a 14 átomos de carbono incluyen, por ejemplo: fenilo, naftilo, fenantrenilo y antraceno, que pueden estar opcionalmente sustituidos una vez o varias veces con radicales idénticos o diferentes. Fenilo y fenilo opcionalmente sustituido, tales como, en particular, fenilo halógeno-, nitro-, ciano-, alquil- (opcionalmente sustituido), alcoxi- (opcionalmente sustituido), alcoxicarbonil- (opcionalmente sustituido) y amino-(opcionalmente sustituido) sustituido se prefieren.
- 5
- 10 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con alquilo incluyen preferentemente: arilo, como se describe anteriormente, que se sustituye con un alquilo de cadena recta o ramificado que tiene 1 a 8, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, como se describe anteriormente. El alquilarilo preferido es toluilo (2-, 3- o 4-toluilo), trimetilfenilo y trifluorometilbenceno (benzotrifluoruro).
- 15 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con halógeno incluyen preferentemente: arilo, como se describe anteriormente, que se sustituye con uno o más halógenos idénticos o diferentes, como se describe anteriormente.
- 20 Los ejemplos de un radical arilo que tiene 3 a 8, preferentemente 6 átomos de carbono en el sistema de anillo aromático y sustituido con halógeno incluyen: un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2-bromofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 3-bromofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 2,3-di-fluorofenilo, un grupo 2,3-di-clorofenilo, un grupo 2,3-di-bromofenilo, un grupo 2,4-di-fluorofenilo, un grupo 2,4-di-clorofenilo, un grupo 2,4-di-bromofenilo, un grupo 3,5-di-fluorofenilo, un grupo 3,5-di-clorofenilo, un grupo 3,5-di-bromofenilo, un grupo 2,6-di-fluorofenilo, un grupo 2,6-di-clorofenilo, un grupo 2,6-di-bromofenilo etc., un grupo 2,4,6-trifluorofenilo, un grupo 2,4,6-tri-clorofenilo, un grupo 2,4,6-tri-bromofenilo etc. 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluorofenilo y 4-clorofenilo, 2-,3-di-clorofenilo, 2-,4-di-clorofenilo, 2-,6-diclorofenilo, 2-,4-,6-tri-clorofenilo, 3-,4-di-fluorofenilo, 2-,6-di-fluorofenilo y 2-,4-,6-tri-fluorofenilo así como 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo y 2-fluoro-4-clorofenilo se prefieren.
- 25
- 30 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con un grupo nitro incluyen preferentemente: arilo, como se describe anteriormente, que se sustituye con 1 a 3 radicales nitro, tales como, preferentemente, nitrofenilo, en particular 2-, 3- o 4-nitrofenilo, prefiriéndose particularmente 2-nitrofenilo.
- 35 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con ciano incluyen preferentemente: arilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con 1 a 3 radicales ciano, tales como, preferentemente, benzonitrilo (2-, 3- o 4-benzonitrilo), en particular 2- o 3-benzonitrilo.
- 40 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con hidroxilo incluyen preferentemente: arilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con 1 a 3 radicales hidroxilo, tales como, por ejemplo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,4-di-hidroxifenilo, 2,5-di-hidroxifenilo, 2,6-di-hidroxifenilo, 3,5-di-hidroxifenilo, 3,6-di-hidroxifenilo, 2,4,6-trihidroxifenilo etc. Se prefieren 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo y 2,4-di-hidroxifenilo.
- 45 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con alcoxi o un grupo alcoxi sustituido incluyen preferentemente: arilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con 1 a 3 radicales alcoxi, como se describe anteriormente, tales como, preferentemente, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-propiloxifenilo, 3-propiloxifenilo, 4-propiloxifenilo, 2-i-propiloxifenilo, 3-i-propiloxifenilo, 4-i-propiloxifenilo, 2,4-di-metoxifenilo, etc., así como 2-, 3- o 4-di-fluorometoxi, 2-, 3- o 4-tri-fluorometoxi. 2-Metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometoxi, 3-trifluorometoxi y 4-trifluorometoxi prefiriéndose particularmente.
- 50 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con alcoxicarbonilo incluyen preferentemente: arilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con 1 a 3 radicales alcoxicarbonilo, como se describe a continuación, tales como, preferentemente 2-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2-etoxicarbonilfenilo, 3-etoxicarbonilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo etc., metoxicarbonilfenilo, en particular prefiriéndose 2-metoxicarbonilfenilo y 3-metoxicarbonilfenilo.
- 55 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con amino incluyen preferentemente: arilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con un grupo amino opcionalmente sustituido, como se describe a continuación. El aminoarilo preferido es anilino (2-, 3- o 4-anilino), prefiriéndose 2-anilino y 3-anilino, y acilaminofenilo tales como acetilaminofenilo, propionilaminofenilo, i-propionilaminofenilo y trifluoroacetilaminofenilo.
- 60 Se prefieren además grupos arilo sustituidos con al menos dos sustituyentes diferentes tales como particularmente 2-metil-3-clorofenilo, 2-metil-3-fluorofenilo, 2-metil-4-fluorofenilo, 2-nitro-4-fluorofenilo, 2-nitro-
- 65

4-trifluorometilfenilo, 2-nitro-4-metoxifenilo, 4-metil-2-anilino, 4-trifluorometil-2-anilino, 4-fluoro-2-anilino, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-metoxi-2-anilino, 3-carboxi-4-fluorofenilo, 2-acetilamino-4-trifluorometilfenilo, 2-i-propionilamino-4-trifluorometilfenilo, 2-trifluoroacetil-amino-4-trifluorometilfenilo, 3-dimetilaminoetilaminometil-4-fluorofenilo, 3-N-morfolinoetilaminometil-4-fluorofenilo, 3-piperazinmetil-4-fluorofenilo, 3-N-morfolinoacetil-4-fluorofenilo, 3-dimetilaminoetilaminoacil-4-fluorofenilo.

Heterociclilo opcionalmente sustituido en el contexto entero de la invención incluye preferentemente:

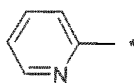
radicales cíclicos de 5 a 8 miembros heterocíclicos alifáticos, saturados o insaturados que contienen 1 a 3, preferentemente 1 a 2 heteroátomos elegidos de N, O o S, y que pueden estar opcionalmente sustituidos, preferentemente con 1 a 3 sustituyentes, en los que puede hacerse referencia a la definición de los sustituyentes posibles de arilo con respecto a los posibles sustituyentes. Se prefieren los radicales heterocíclicos de 5 o 6 miembros y de 7 miembros saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos, tales como tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-tiofen-2-ilo, tetrahidro-tiofen-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, diazepan-1-ilo, diazepan-2-ilo, diazepan-3-ilo, diazepan-5-ilo, etc., que pueden estar opcionalmente condensados con anillos aromáticos, etc. Los más preferidos son radicales heterocíclicos opcionalmente sustituidos tales como pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, opcionalmente sustituidos con por ejemplo un grupo alquilo como se define anteriormente de forma preferible con un grupo alquilo amino-sustituido tal como por ejemplo un grupo dietilaminoetilo como preferentemente dimetilaminoetil-piperazina:



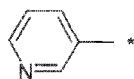
Heterociclilo opcionalmente sustituido en el contexto entero de la divulgación incluye además radicales hidrocarburo heteroaromáticos que tienen 4 a 9 átomos de carbono del anillo, que adicionalmente con preferencia contienen 1 a 3 heteroátomos idénticos o diferentes de la serie S, O, N en el anillo, y los cuales por lo tanto preferentemente radicales heteroaromáticos de 5 a 12 miembros, que pueden ser preferentemente monocíclicos, pero también bicíclicos. Los radicales heterocíclicos aromáticos preferidos incluyen: piridinilo, tales como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo (tiofenilo), furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizínilo, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo. Los heterociclilos aromáticos de 5 o 6 miembros, tales como por ejemplo piridinilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, furilo y tienilo se prefieren, así como quinolilo. Los más preferidos son pirazolilo, piridinilo, tienilo y quinolilo.

Los radicales heterociclilo de acuerdo con la divulgación pueden sustituirse preferentemente con 1 a 3 sustituyentes idénticos o diferentes elegidos, por ejemplo, de hidroxilo, halógeno, como se define anteriormente, ciano, amino, como se define a continuación, mercapto, alquilo, como se define anteriormente, acilo, como se define a continuación y alcoxi, como se define anteriormente, ariloxi, como se define anteriormente, heterociclilo, como se define en este punto.

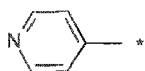
Heterociclilo incluye preferentemente: tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo, piperazinilo, diazepanilo, piridinilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo (tiofenilo), furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizínilo, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo. Se prefieren los heterociclilos aromáticos de 5 o 6 miembros, tales como por ejemplo piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo y tienilo, así como el heterociclilo quinolino aromático bicíclico. Heterociclilo particularmente preferido incluye: piridinilo, siendo particularmente preferidos piridin-2-ilo:



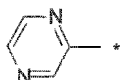
55 y piridin-3-ilo:



60 y piridin-4-ilo:



5 pirimidinilo, siendo particularmente preferido pirimidin-2-ilo:



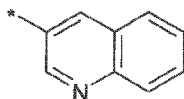
tiazolilo, siendo particularmente preferido tiazol-2-ilo:



tienilo, prefiriéndose particularmente tien-2-ilo:



y quinolilo, tal como, preferentemente, quinol-3-ilo:

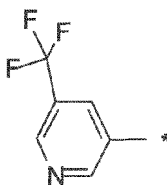


20 (* Posición de unión al esqueleto base).

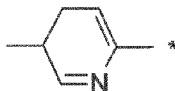
Los ejemplos de un grupo heterociclilo sustituido con alquilo incluyen preferentemente: heterociclilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con alquilo de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido que tiene 1 a 8, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, como se describe anteriormente. Los alquilheterocicilos preferidos son metilpiridinilo, etilpiridinilo, metiltienilo, etiltienilo, metilquinolilo, etilquinolilo, trifluorometilpiridinilo, trifluorometiltienilo y trifluorometilquinolilo, prefiriéndose trifluorometilpiridinilo, en particular 6-trifluorometil-piridin-3-ilo:



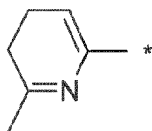
5-trifluorometil-piridin-3-ilo:



35 5-metil-piridin-2-ilo:



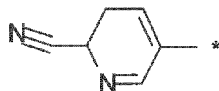
40 6-metil-piridin-2-ilo:



(* Posición de unión al esqueleto base).

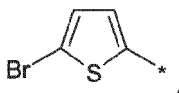
5 Los ejemplos de un grupo heterociclilo sustituido con halógeno incluyen preferentemente: heterociclilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con uno o más halógenos idénticos o diferentes, como se describe anteriormente.

10 Los ejemplos de un grupo heterociclilo sustituido con ciano incluyen preferentemente: heterociclilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con un grupo ciano tal como preferentemente prefiriéndose 6-ciano-piridin-3-ilo:

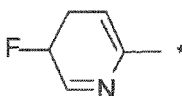


(* Posición de unión al esqueleto base).

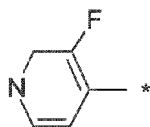
15 Los ejemplos de un grupo heterociclilo sustituido con halógeno incluyen preferentemente: heterociclilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con halógeno como se describe anteriormente. Los grupos heterociclilo sustituidos con halógeno preferidos son fluoropiperidinilo, cloropiperidinilo, bromopiperidinilo fluoropiperazinilo, cloropiperazinilo, bromopiperazinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, bromopiridinilo, fluorotienilo, clorotienilo, bromotienilo fluoroquinolilo, cloroquinolilo, bromoquinolilo, etc., prefiriéndose particularmente 5-bromo-tien-2-ilo:



25 5-fluoro-piridin-2-ilo:



30 3-fluoro-piridin-4-ilo:



(* Posición de unión al esqueleto base).

35 Los ejemplos de un grupo heterociclilo sustituido con hidroxilo incluyen preferentemente: heterociclilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con 1 a 3 radicales hidroxilo, tales como, por ejemplo, hidroxipiridilo, 4-hidroxipiridilo 3-hidroxitienilo, hidroxiquinolilo etc.

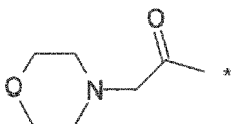
40 Los ejemplos de un grupo heterociclilo sustituido con alcoxi incluyen preferentemente: heterociclilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con 1 a 3 radicales alcoxi, como se describe anteriormente, tales como, preferentemente, 3-alcoxipiridilo, 4-alcoxipiridilo, 3-alcoxitienil, alcoxiquinolilo etc.

45 Los ejemplos de un grupo heterociclilo sustituido con acilo incluyen preferentemente: heterociclilo, como se describe anteriormente, que está sustituido con 1 a 3 radicales acilo, como se describe a continuación.

50 Acilo opcionalmente sustituido en este punto y en lo siguiente incluye: acilo alifático opcionalmente sustituido (alcanoilo = alquil-CO-, en el que puede hacerse referencia a la definición anterior de alquilo opcionalmente sustituido con respecto al grupo alquilo), acilo aromático opcionalmente sustituido (arilo = aril-CO-, en el que puede hacerse referencia a la definición anterior de arilo opcionalmente sustituido con respecto al grupo arilo), o acilo heterocíclico (heterocicloil = heterociclil-CO-, en el que puede hacerse referencia a la definición anterior de heterociclilo opcionalmente sustituido con respecto al grupo heterocíclico). Se prefiere acilo alifático (alquil-CO-).

55 En este contexto, acilo alifático (alcanoilo) incluye preferentemente: alcanoilo C₁ a C₆, tales como formilo, acetilo, propionilo, iso-propionilo (i-propionilo), butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, ciclohexanoilo etc. Se prefieren particularmente formilo, acetilo e iso-propionilo.

- Los ejemplos de acilo alifático sustituido incluyen, por ejemplo: alcanilo C_2 a C_6 opcionalmente sustituido con halógeno y alcanilo C_2 a C_6 opcionalmente sustituido con heterociclilo, en el que puede hacerse referencia a las definiciones anteriores con respecto a las definiciones de halógeno, heterociclilo y alcanilo C_2 a C_6 , tales como particularmente trifluoroacetilo y morfolinilacetilo:



- Acilo aromático opcionalmente sustituido (arilo) incluye en particular: arilo C_6 a C_{10} , tales como benzoilo, toluoilo, xiloilo, alcoxi benzoilo, etc.

Acilo heterocíclico opcionalmente sustituido (heterocicloilo) incluye en particular: heterocicloilo C_6 a C_{10} , tales como furanoilo, piridinoilo, tales como piridin-2-oilo, pirrolidinoilo, piperidinoilo, tetrahidrofuranoilo.

- Amino opcionalmente sustituido en el contexto entero de la divulgación incluye preferentemente: amino, mono- o di-alquilamino, mono- o diarilamino, (N-alquil)(N-aril)amino, mono- o diheterocicilamino, (N-alquil)(N-heterocicilil)amino, (N-aril)(N-heterocicilil)amino, mono- o diacilamino etc., en el que puede hacerse referencia a la definición anterior correspondiente para alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y acilo opcionalmente sustituido con respecto a alquilo, arilo, heterociclilo y acilo.

- Mono- o dialquilamino en este contexto incluye en particular: mono- o dialquilamino de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 8, preferentemente 1 a 6, más preferentemente 1 a 4 átomos de carbono saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente, en cada grupo alquilo, en particular metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, en el que los grupos alquilo pueden estar sustituidos con preferentemente un sustituyente tal como por ejemplo amino, alcoxi o heterociclilo como se define en el presente documento. Se prefiere un grupo mono- y dimetilamino, un grupo dietilamino y un grupo alquil-amino amino sustituido tal como dimetilaminoetilamino:



- y N-metil-N-dimetilaminoetilo:



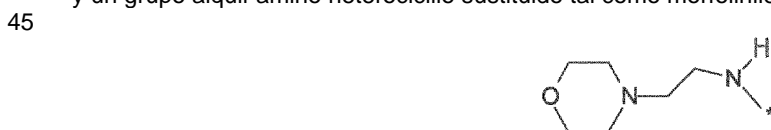
- un grupo alquil-amino alcoxi sustituido tal como metoxietilamino:



- y N-metil-N-metoxietilamino:



- y un grupo alquil-amino heterociclilo sustituido tal como morfoliniletilamino:



- Mono- o diarilamino en este contexto incluye en particular: mono- o diarilamino con radicales arilo de 3 a 8, preferentemente de 5 a 6 miembros que están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente, en particular fenilamino o difenilamino, en el que los grupos arilo pueden estar sustituidos preferentemente con

uno o dos sustituyentes.

(N-alquil)(N-aril)amino describe en particular un amino sustituido que está sustituido en cada caso con el átomo de nitrógeno con un radical alquilo y con un radical arilo.

5

Mono- o diheterocicilamino incluye en particular: mono- o diheterocicilamino con radicales heterociclilo de 3 a 8, preferentemente de 5 a 6 miembros que están opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente.

10

(N-alquil)(N-heterocicilil)amino describe en particular un amino sustituido que está sustituido en cada caso con el átomo de nitrógeno con un radical alquilo y con un radical heterociclilo.

(N-aril)(N-heterocicilil)amino describe en particular un amino sustituido que está sustituido en cada caso con el átomo de nitrógeno con un radical arilo y con un radical heterociclilo.

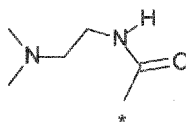
15

Mono- o diacilamino incluye en particular un amino sustituido que está sustituido con uno o dos radicales acilo (opcionalmente sustituidos), como se describe anteriormente, tales como, en particular, acetilamino, propionilamino, iso-propionilamino, trifluoroacetilamino etc.

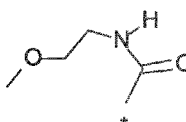
20

Aminocarbonilo opcionalmente sustituido en el contexto de la divulgación entera representa amino-CO opcionalmente sustituido, en el que puede hacerse referencia a la definición anterior con respecto a la definición de amino opcionalmente sustituido. Aminocarbonilo opcionalmente sustituido representa preferentemente carbamoilo (H_2NCO-) opcionalmente sustituido, tal como H_2NCO- , mono- o dialquilaminocarbonilo ($H(\text{alquil})N-CO-$ o $(\text{alquil})_2N-CO-$), mono- o diarilaminocarbonilo ($H(\text{aril})N-CO-$ o $(\text{aril})_2N-CO-$) o mono- o diheterocicilaminocarbonilo ($H(\text{heterocicilil})N-CO-$ o $(\text{heterocicilil})_2N-CO-$), en los que puede hacerse referencia a las anteriores explicaciones para alquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos con respecto a la definición de alquilo, arilo o heterociclilo. Se prefiere aminocarbonilo (H_2NCO-) y alquilaminocarbonilo seleccionado de monometilaminocarbonilo ($H(CH_3)NCO-$), dimetilaminocarbonilo ($(CH_3)_2NCO-$), dimetilaminoetilaminocarbonilo:

30

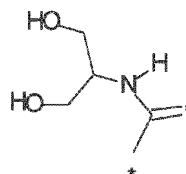


metoxietilaminocarbonilo:



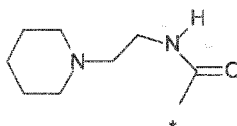
35

2-hidroxi-1-hidroximetil-etilaminocarbonilo:



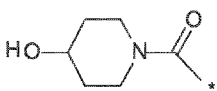
40

así como piperidiniletilaminocarbonilo:

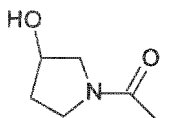


45

4-hidroxi-piperidin-1-il-carbonilo:

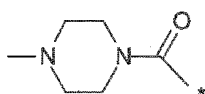


3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbonilo:



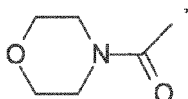
5

4-metil-piperazin-1-il-carbonilo:



10

y morfolinil-carbonilo:



15 Aminosulfonilo opcionalmente sustituido en el contexto de la divulgación entera representa adicionalmente amino-SO₂- opcionalmente sustituido, en el que puede hacerse referencia a la definición anterior con respecto a la definición de amino opcionalmente sustituido. Sulfamoilo opcionalmente sustituido (H₂N-SO₂-), tal como sulfamoilo (H₂N-SO₂-) o mono- o dialquilaminosulfonilo (alquil)₂N-SO₂, se prefieren en los que puede hacerse referencia a las explicaciones anteriores para alquilo opcionalmente sustituido con respecto a la

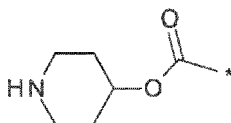
20 definición de alquilo.

Sulfonilo opcionalmente sustituido (-SO₂R), en el que R es un grupo hidroxilo (-OH o un alquilo, arilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos como se define anteriormente) adicionalmente representa preferentemente un resto de ácido sulfónico, metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo, toilsulfonilo o bencilsulfonilo. Se prefiere metilsulfonilo.

25

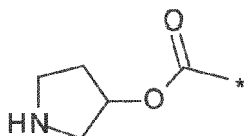
Alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (-C(=O)-O-alquilo; grupo éster) incluye el alcoxi opcionalmente sustituido (-O-alquilo) anteriormente mencionado con respecto a la definición de alcoxi, e incluye, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicloxicarbonilo etc. Se prefiere

30 metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, piperidiniloxicarbonilo tal como piperidin-4-il-oxicarbonilo:



35

y pirrolidiniloxicarbonilo tal como pirrolidin-3-il-oxicarbonilo:



Aciloxi opcionalmente sustituido (-O-(C=O)-alquilo; -O-(C=O)-arilo; -O-(C=O)-heterociclilo) incluye el acilo opcionalmente sustituido mencionado anteriormente con respecto a la definición de acilo.

40

REALIZACIONES PREFERIDAS:

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) tiene las siguientes definiciones de sustituyentes:

45 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

- 5
- hidrógeno,
 - hidroxilo,
 - halógeno,
- 10
- ciano,
 - nitro,
 - carboxilo,
 - sulfonilo (-SO₂R) opcionalmente sustituido,
 - aminocarbonilo opcionalmente sustituido,
- 15
- amino opcionalmente sustituido,
 - alquilo opcionalmente sustituido,
 - acilo opcionalmente sustituido,
 - alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido,
 - aciloxi opcionalmente sustituido,
 - alcoxi opcionalmente sustituido,
 - ariloxi opcionalmente sustituido,
 - alquenilo opcionalmente sustituido,
 - arilo opcionalmente sustituido y
 - heterociclilo opcionalmente sustituido;

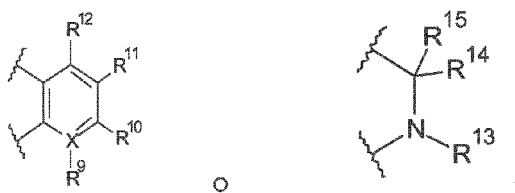
20 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

- 25
- hidrógeno,
 - alquilo opcionalmente sustituido,
 - alquenilo opcionalmente sustituido,
 - arilo opcionalmente sustituido y
 - heterociclilo opcionalmente sustituido; y

30 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en:

- 35
- hidroxilo,
 - amino opcionalmente sustituido,
 - alquilo opcionalmente sustituido,
 - alcoxi opcionalmente sustituido,
 - ariloxi opcionalmente sustituido,
 - arilo opcionalmente sustituido y
 - heterociclilo opcionalmente sustituido;

40 o los sustituyentes R¹ a R⁵ y R⁷ tienen uno de los significados anteriores y R⁶ y R⁸ juntos forman un resto de fórmula



45 en las que

X es C o N (preferentemente C)

50 R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

- 55
- hidrógeno,
 - hidroxilo,
 - carboxilo,
 - halógeno,
- 60
- ciano,
 - nitro,
 - amino opcionalmente sustituido,
 - alquilo opcionalmente sustituido,
 - acilo opcionalmente sustituido,
 - alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido,

- aciloxi opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido,
- ariloxi opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- 5 - heterociclilo opcionalmente sustituido;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- 10 - sulfonilo (-SO₂R) opcionalmente sustituido,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- acilo opcionalmente sustituido,
- alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- 15 - heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R¹⁴ y R¹⁵ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- 20 - hidroxilo,
- halógeno,
- ciano,
- carboxilo,
- amino opcionalmente sustituido,
- 25 - alquilo opcionalmente sustituido,
- acilo opcionalmente sustituido,
- alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido,
- aciloxi opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido,
- 30 - ariloxi opcionalmente sustituido,
- alquenilo opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido.

35 En una realización adicional más preferida, el compuesto de fórmula (I) tiene las siguientes definiciones de sustituyentes:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

- 40 - hidrógeno,
- hidroxilo,
- halógeno,
- ciano,
- aminocarbonilo opcionalmente sustituido,
- 45 - amino opcionalmente sustituido,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- acilo opcionalmente sustituido,
- alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido, y
- 50 - heterociclilo opcionalmente sustituido;

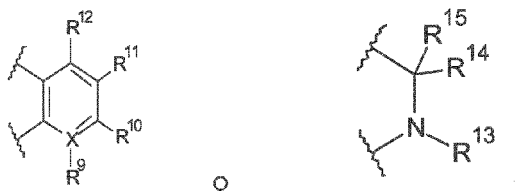
R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:

- hidrógeno y
- 55 - alquilo opcionalmente sustituido,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en:

- amino opcionalmente sustituido,
- 60 - alcoxi opcionalmente sustituido,
- ariloxi opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido;

65 o los sustituyentes R¹ a R⁵ y R⁷ tienen uno de los significados anteriores y R⁶ y R⁸ juntos forman un resto de fórmula



En las que

5

X es C o N (preferentemente C)

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

10

- hidrógeno,
- carboxilo,
- halógeno,
- alquilo opcionalmente sustituido y
- alcoxi opcionalmente sustituido;

15

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en:

20

- hidrógeno,
- alquilo opcionalmente sustituido y
- arilo opcionalmente sustituido; y

R¹⁴ y R¹⁵ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

25

- hidrógeno,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido.

30

Las realizaciones adicionales más preferidas se refieren a:

1. Compuestos de fórmula (I) con las siguientes definiciones de sustituyentes:

R¹ se selecciona de

35

- hidrógeno,
- halógeno y
- alquilo opcionalmente sustituido;

R² se selecciona de

40

- hidrógeno y
- alquilo opcionalmente sustituido;

R³ se selecciona de

45

- hidrógeno,
- halógeno,
- aminocarbonilo opcionalmente sustituido,
- amino opcionalmente sustituido,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido;

50

R⁴ se selecciona de

55

- hidrógeno,
- halógeno,
- ciano,
- aminocarbonilo opcionalmente sustituido,

60

- 5
- amino opcionalmente sustituido,
 - alquilo opcionalmente sustituido,
 - acilo opcionalmente sustituido,
 - alcoxi opcionalmente sustituido y
 - heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁵ se selecciona de

- 10
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - alquilo opcionalmente sustituido y
 - alcoxi opcionalmente sustituido;

R⁶ se selecciona de

- 15
- hidrógeno,
 - hidroxilo,
 - halógeno,
 - alquilo opcionalmente sustituido y
 - alcoxi opcionalmente sustituido;
- 20

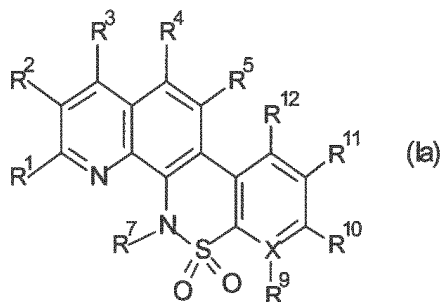
R⁷ se selecciona de

- 25
- hidrógeno y
 - alquilo opcionalmente sustituido; y

R⁸ se selecciona de

- 30
- amino opcionalmente sustituido,
 - alcoxi opcionalmente sustituido,
 - ariloxi opcionalmente sustituido,
 - arilo opcionalmente sustituido y
 - heterociclilo opcionalmente sustituido;

35 2. Compuestos de fórmula general (Ia),



40 en la que los sustituyentes R¹ a R⁵ y R⁷ tienen el significado de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores y en la que

X es C o N (preferentemente C); y

45 R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

- 50
- hidrógeno,
 - hidroxilo,
 - carboxilo,
 - halógeno,
 - ciano,
 - nitro,
 - amino opcionalmente sustituido,
 - alquilo opcionalmente sustituido,
 - acilo opcionalmente sustituido,
 - alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido,
- 55

- aciloxi opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido,
- ariloxi opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido;

5

3. Compuestos de fórmula (Ia) con las siguientes definiciones de sustituyentes:

R^1 a R^5 y R^7 tienen el significado de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores y

10

X es C o N (preferentemente C); y

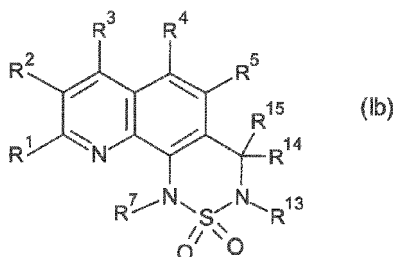
R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

15

- hidrógeno,
- halógeno,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido;

20

4. Compuestos de fórmula general (Ib),



25

en la que los sustituyentes R^1 a R^5 y R^7 tienen el significado de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores y en la que

R^{13} se selecciona del grupo que consiste en:

30

- hidrógeno,
- sulfonilo ($-\text{SO}_2\text{R}$) opcionalmente sustituido,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- acilo opcionalmente sustituido,
- alcocarbonilo opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido; y

35

R^{14} y R^{15} son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

40

- hidrógeno,
- hidroxilo,
- halógeno,
- ciano,
- carboxilo,
- amino opcionalmente sustituido,
- alquilo opcionalmente sustituido,
- acilo opcionalmente sustituido,
- alcocarbonilo opcionalmente sustituido,
- aciloxi opcionalmente sustituido,
- alcoxi opcionalmente sustituido,
- ariloxi opcionalmente sustituido,
- alqueno opcionalmente sustituido,
- arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido;

55

5. Compuestos de fórmula (Ib) con las siguientes definiciones de sustituyentes:

R^1 a R^5 y R^7 tienen el significado de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores y

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en:

- 5
- hidrógeno,
 - alquilo opcionalmente sustituido y
 - arilo opcionalmente sustituido; y

R¹⁴ y R¹⁵ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

- 10
- hidrógeno,
 - alquilo opcionalmente sustituido,
 - arilo opcionalmente sustituido y
 - heterociclilo opcionalmente sustituido.

15 En realizaciones preferidas de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib), los sustituyentes individuales tienen cada uno las siguientes definiciones:

R¹ se selecciona de

- 20
- hidrógeno,
 - halógeno y
 - alquilo opcionalmente sustituido;

R² se selecciona de

- 25
- hidrógeno y
 - alquilo opcionalmente sustituido;

R³ se selecciona de

- 30
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - aminocarbonilo opcionalmente sustituido,
 - amino opcionalmente sustituido,
 - 35 - alquilo opcionalmente sustituido,
 - alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido,
 - alcoxi opcionalmente sustituido y
 - heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁴ se selecciona de

- 40
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - ciano,
 - aminocarbonilo opcionalmente sustituido,
 - 45 - amino opcionalmente sustituido,
 - alquilo opcionalmente sustituido,
 - acilo opcionalmente sustituido,
 - alcoxi opcionalmente sustituido y
 - heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁵ se selecciona de

- 50
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - 55 - alquilo opcionalmente sustituido y
 - alcoxi opcionalmente sustituido;

R⁶ se selecciona de

- 60
- hidrógeno,
 - hidroxilo,
 - halógeno,
 - alquilo opcionalmente sustituido y
 - alcoxi opcionalmente sustituido;

65 R⁷ se selecciona de

- hidrógeno y
 - alquilo opcionalmente sustituido; y
- 5 R⁸ se selecciona de
- amino opcionalmente sustituido,
 - alcoxi opcionalmente sustituido,
 - ariloxi opcionalmente sustituido,
- 10 - arilo opcionalmente sustituido y
- heterociclilo opcionalmente sustituido;
- R⁹ se selecciona de
- 15 - hidrógeno
- alquilo opcionalmente sustituido, preferentemente metilo;
- R¹⁰ se selecciona de
- 20 - hidrógeno;
- halógeno, preferentemente flúor o cloro
 - alcoxi opcionalmente sustituido, preferentemente metoxi y
 - alquilo opcionalmente sustituido, preferentemente metilo;
- 25 R¹¹ se selecciona de
- hidrógeno,
 - halógeno, preferentemente flúor y cloro,
 - carboxilo,
- 30 - ciano,
- alquilo opcionalmente sustituido, preferentemente metilo, trifluorometilo y ciclopentiloxicarbonilo, y
 - aciloxi opcionalmente sustituido, preferentemente metoxi, etoxi, ciclopentiloxi, trifluorometiloxi, dimetilaminoetoxi, pirrolidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi,
 - alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, preferentemente metoxicarbonilo, pirrolidin-3-il-oxicarbonilo, piperidin-4-il-oxicarbonilo
- 35 - aminocarbonilo opcionalmente sustituido, preferentemente aminocarbonilo, monometilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminoetilamincarbonilo, metoxietilaminocarbonilo, 2-hidroxi-1-hidroxi-etilaminocarbonilo, 3-hidroxi-pirrolidinilcarbonilo, 4-hidroxi-piperidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, 4-metil-piperazinilcarbonilo,
- 40 - amino opcionalmente sustituido, preferentemente amino, monometilamino, dimetilamino, monoetilamino, dietilamino, metoxietilamino, 2-hidroxi-1-hidroxi-etilamino, morfoliniletilamino,
- heterociclilo opcionalmente sustituido, preferentemente pirrolidina (tal como 3-hidroxi-pirrolidina), piperidina (tal como por ejemplo 4-hidroxipiperidina), morfolina, piperazina (tal como 4-metil-piperazina) y
- 45 - sulfonilo opcionalmente sustituido tal como por ejemplo metilsulfonilo;
- R¹² se selecciona de
- hidrógeno; y
- 50 R¹³ se selecciona de
- hidrógeno,
 - alquilo opcionalmente sustituido, preferentemente metilo y dimetilaminoetilo, y
- 55 - arilo opcionalmente sustituido, preferentemente fenilo;
- R¹⁴ y R¹⁵ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente de
- hidrógeno,
- 60 - alquilo opcionalmente sustituido, preferentemente metilo y etilo, y
- arilo opcionalmente sustituido, preferentemente fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de halógenos, un grupo carboxilo, un grupo alquilo (opcionalmente sustituido), un grupo acilo (opcionalmente sustituido), un grupo alcoxi (opcionalmente sustituido), un grupo aminocarbonilo (opcionalmente sustituido) y
- 65 - heterociclilo opcionalmente sustituido, preferentemente un grupo piridina (opcionalmente sustituido).

Se prefiere adicionalmente que al menos uno de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se define como en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula general (I) se muestran en la siguiente tabla:

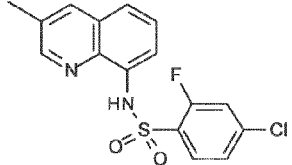
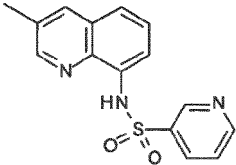
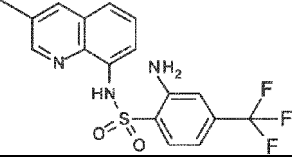
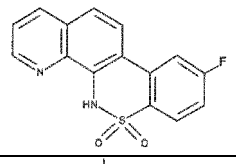
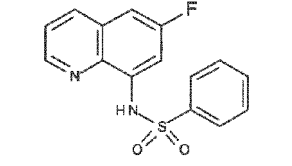
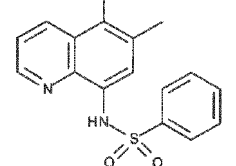
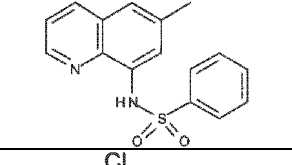
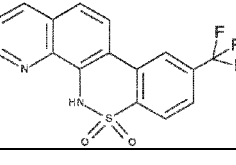
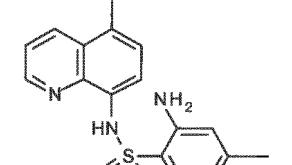
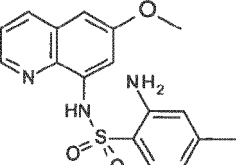
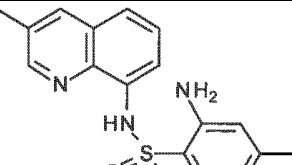
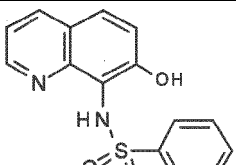
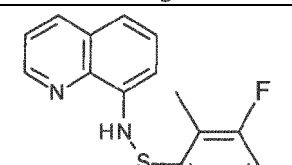
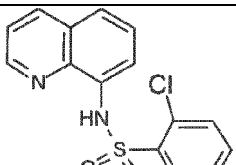
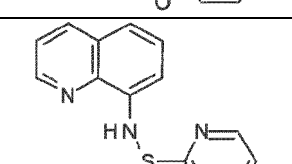
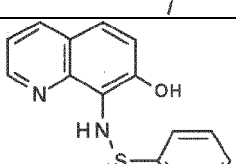
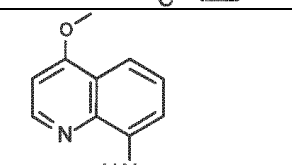
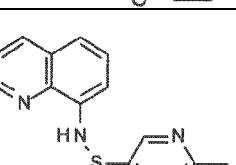
5

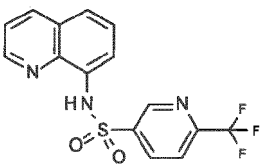
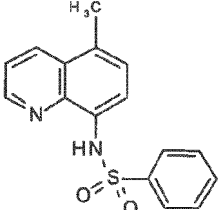
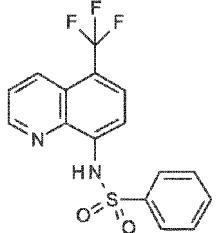
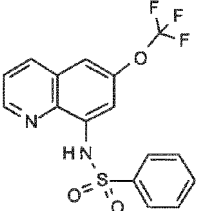
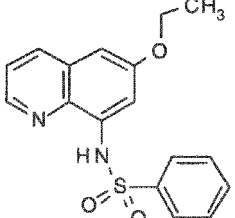
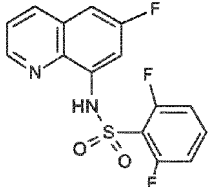
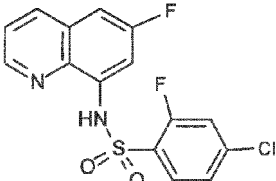
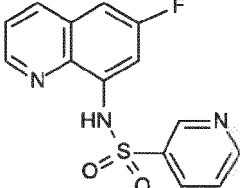
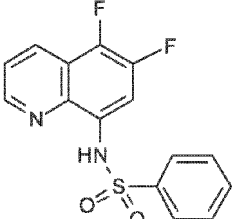
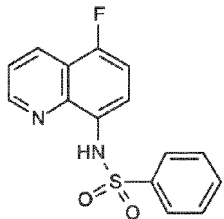
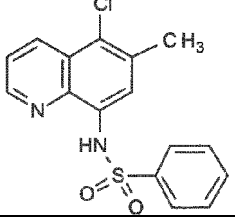
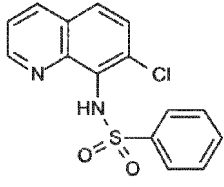
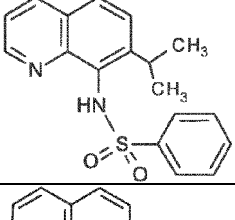
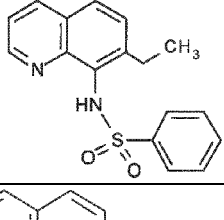
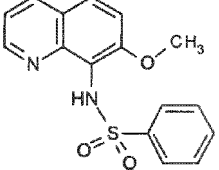
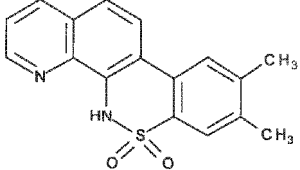
Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

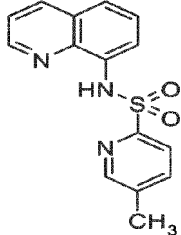
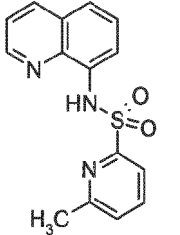
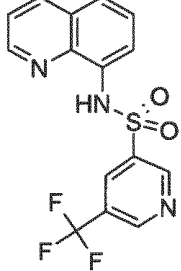
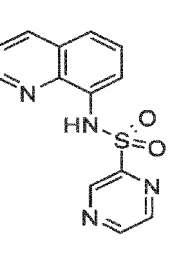
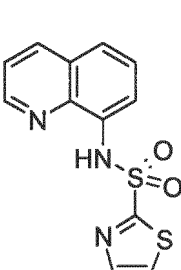
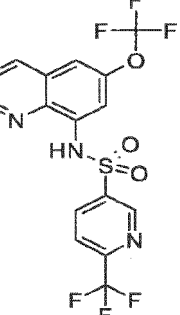
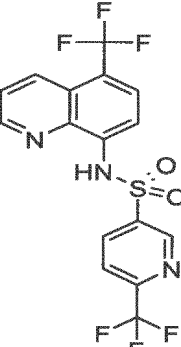
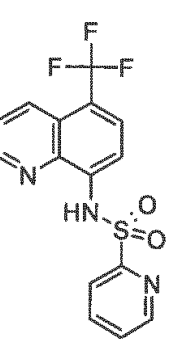
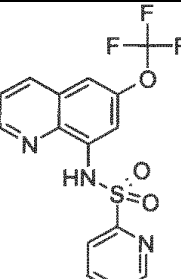
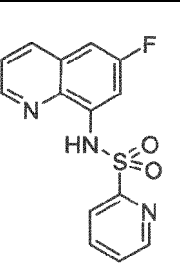
Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

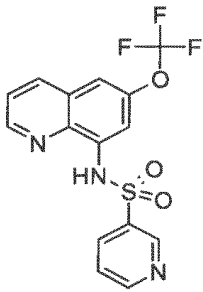
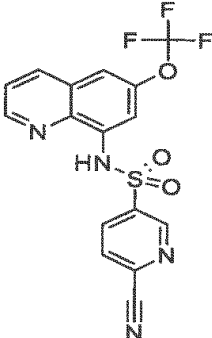
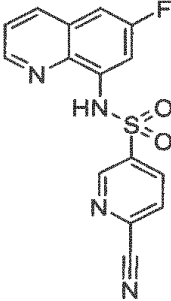
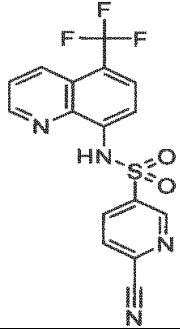
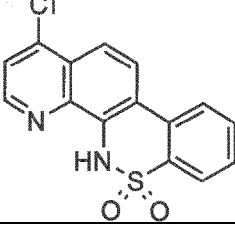
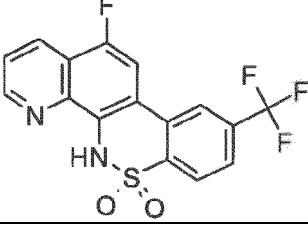
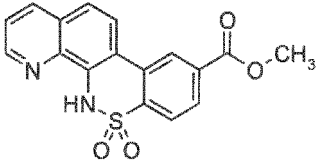
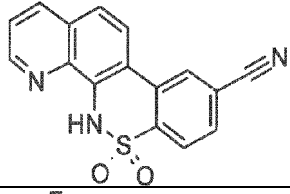
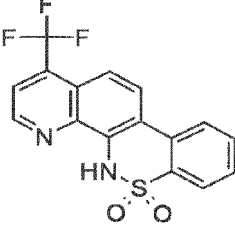
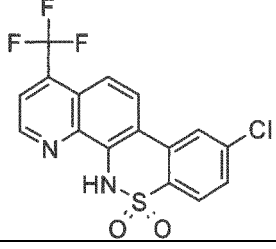
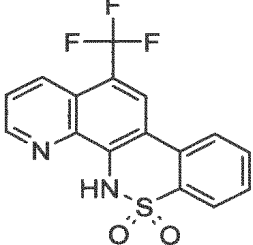
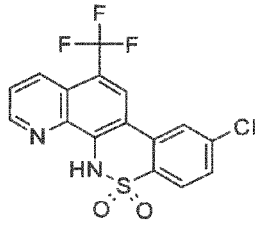
Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

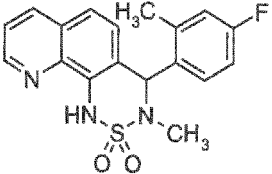
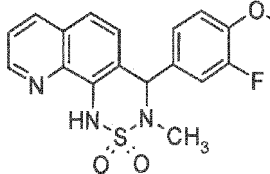
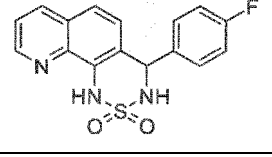
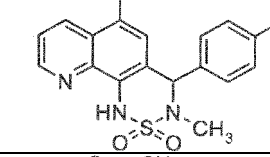
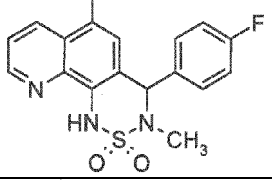
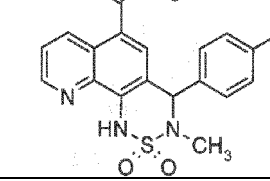
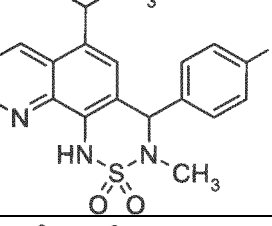
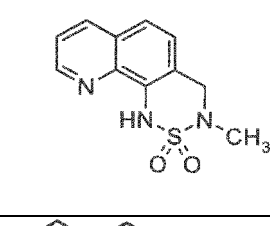
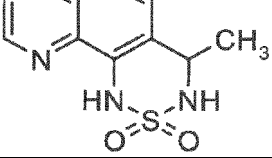
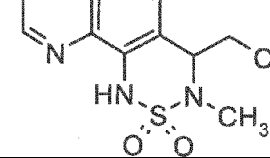
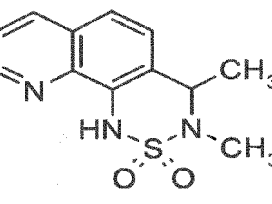
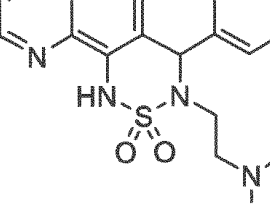
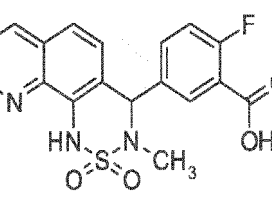
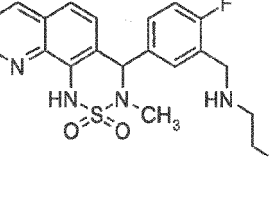
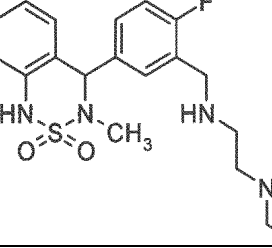
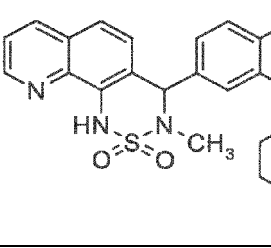
Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
225		226	

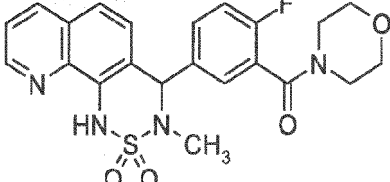
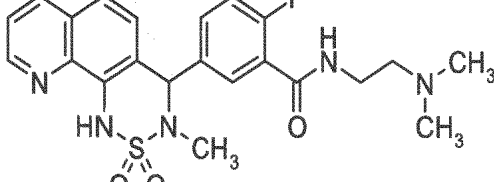
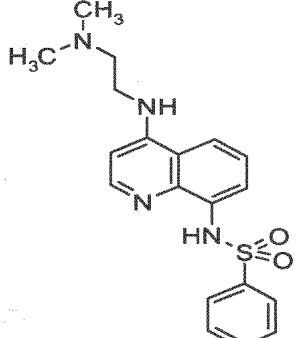
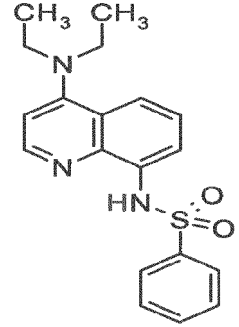
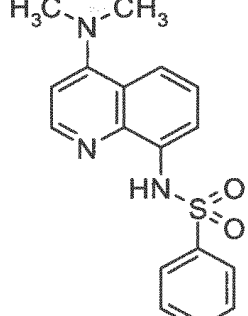
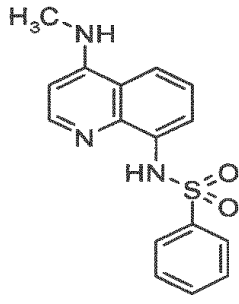
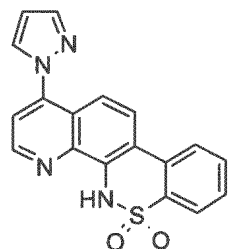
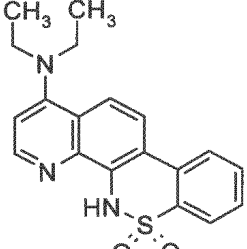
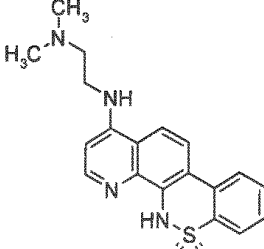
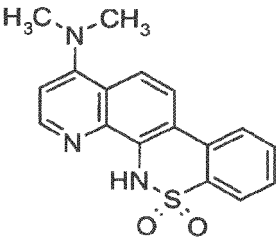
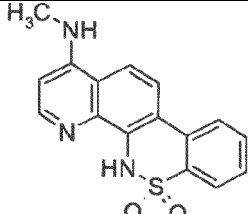
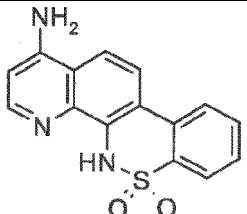
Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
237		238	
239		240	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
313		314	
315		316	
317		318	
319		321	
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	
331		332	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
333		334	
335		382	
383		384	
385		386	
387		388	
389		390	
391		382	
393		394	

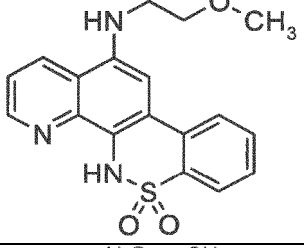
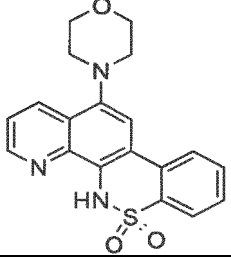
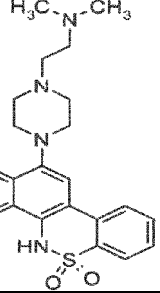
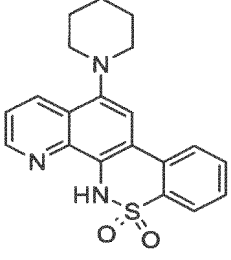
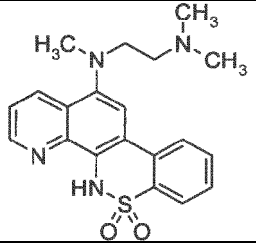
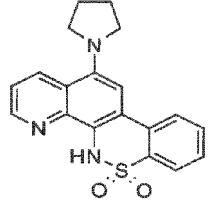
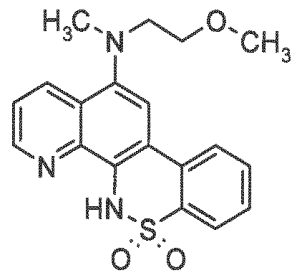
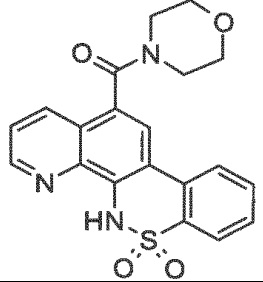
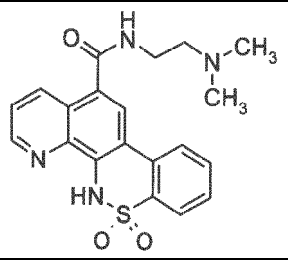
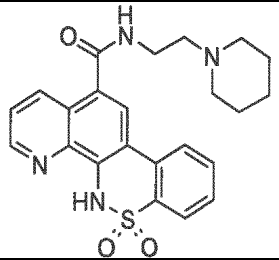
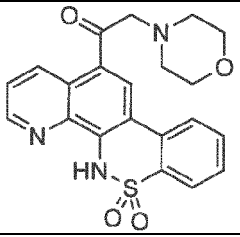
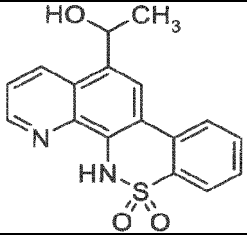
Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
395		396	
398		399	
401		402	
403		405	
407		412	
413		416	
424		425	
426		427	

	Compuesto de Ejemplo	Compuesto de Ejemplo
428		
490		
492		
494		
496		
498		

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
502		504	
505		506	
507		508	
509		510	
511		512	
514		515	
516		517	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
518		519	
520		521	
522		525	
526		527	
528		529	
530		531	
562		532	

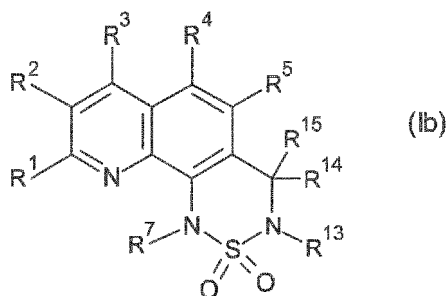
Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
533		536	
537		538	
539		541	
542		543	
544		545	
546		547	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
548		549	
550		551	
552		553	
554		555	
556		557	
560		561	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
568		572	
584		589	

Los compuestos de la fórmula estructural general (I), (Ia) y (Ib) respectivamente, de acuerdo con la presente divulgación, comprenden sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Un aspecto adicional de la presente divulgación se dirige a los nuevos compuestos de acuerdo con la fórmula general (Ib)



- 10 con la definición de sustituyentes de acuerdo con una o más de las realizaciones anteriormente mencionadas. Preferentemente tales nuevos compuestos se seleccionan de los compuestos como se define en la tabla anteriormente mencionada con los compuestos de ejemplo n.º: 113, 114, 115, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 401, 402, 403, 405, 407, 412, 413, 416, 424, 425, 426, 427, 428 y 429.

- 15 Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a los nuevos compuestos de acuerdo con la fórmula general (Ib) y preferentemente de los nuevos compuestos n.º: 113, 114, 115, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 401, 402, 403, 405, 407, 412, 413, 416, 424, 425, 426, 427, 428 y 429 como se describen en el presente documento para su uso como un medicamento.

- 20 En principio, en el contexto de la presente divulgación es posible combinar los significados individuales preferidos, más preferidos o particularmente preferidos para los sustituyentes R¹ a R¹⁵ y X entre sí. Es decir que la presente divulgación incluye compuestos de fórmula general (I), (Ia) y (Ib) respectivamente en los que, por ejemplo, los sustituyentes R¹ a R⁵ y R⁷ tienen el significado general y los sustituyentes R⁶ y R⁸ y X tienen un significado preferido o los sustituyentes R¹ a R⁵ y R⁷ tienen un significado preferido y los sustituyentes R⁶ y R⁸ y X tienen el significado general etc.

- 30 Dependiendo de su estructura, si están presentes átomos de carbono asimétricos los compuestos de acuerdo con la divulgación pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La divulgación por lo tanto incluye el uso de los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas particulares. Las

formas enantioméricamente puras pueden obtenerse opcionalmente por procesos convencionales de resolución óptica, tales como cristalización fraccional de diastereómeros de los mismos por reacción con compuestos ópticamente activos. Si los compuestos de acuerdo con la divulgación pueden darse en formas tautoméricas, la presente divulgación incluye el uso de todas las formas tautoméricas.

5

Los compuestos proporcionados de acuerdo con la divulgación pueden estar presentes como mezclas de diversas posibles formas isoméricas, en particular de estereoisómeros, tales como por ejemplo E y Z, sin y anti e isómeros ópticos. Tanto los isómeros E y Z como los isómeros ópticos, y cualquier mezcla deseada de estos isómeros, se reivindican.

10

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula estructural general (I) pueden obtenerse en principio por los procesos explicados en las siguientes rutas de síntesis con parámetros de proceso preferidos y presentándose la definición de las abreviaturas en los ejemplos a continuación.

15

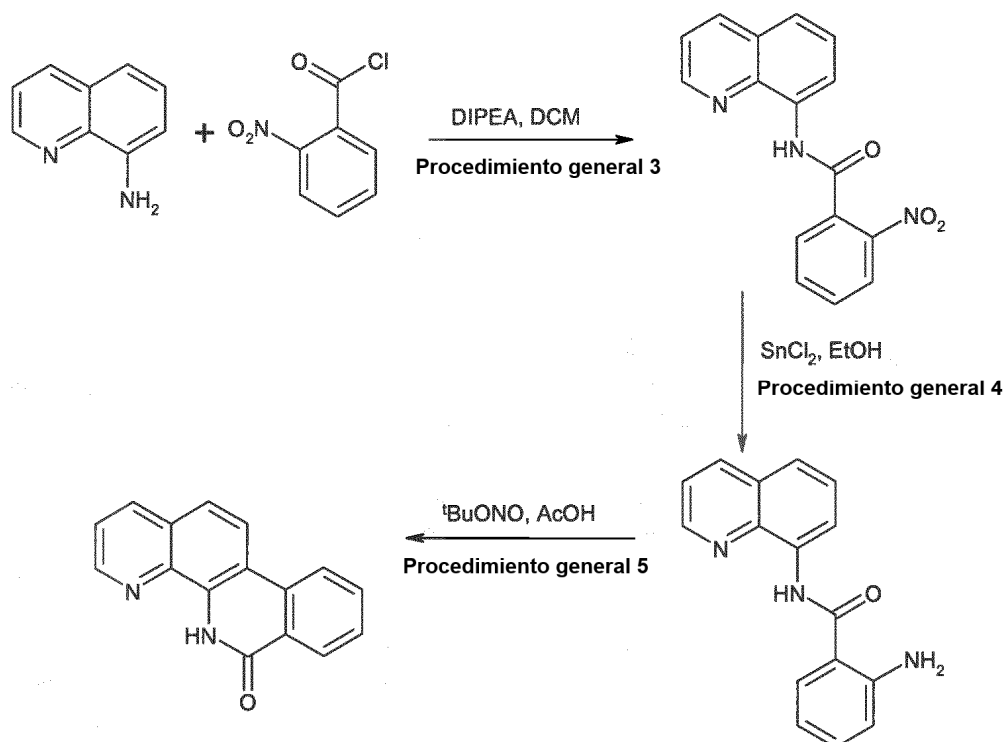
La numeración de los "procedimientos generales" como se describe en el presente documento no se aplica continuamente y de esta manera por ejemplo los procedimientos generales n.º 1, 2, 6 y 7 no existen en el presente documento. Lo mismo se mantiene cierto para la numeración de las "rutas de síntesis" n.º 23 a 26, que no se presentan en el presente documento.

20

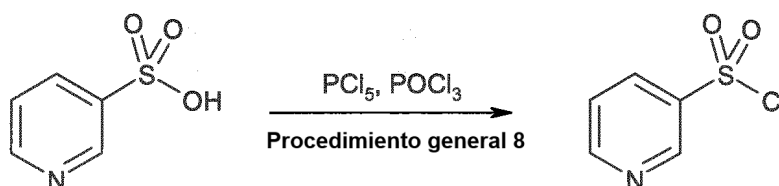
El significado de los sustituyentes R¹ a R¹⁵ por lo que se menciona en el presente documento es coherente con el significado de acuerdo con la presente invención. Las realizaciones concretas que comprenden compuestos con sustituyentes seleccionados se presentan en los ejemplos a continuación.

Ruta de síntesis 1:

25

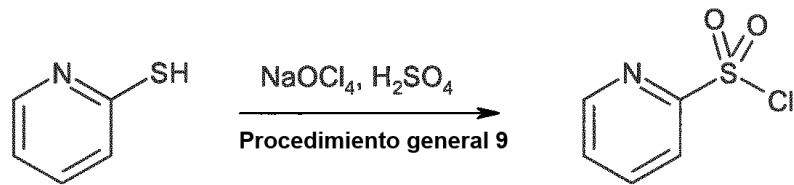


Ruta de síntesis 2:

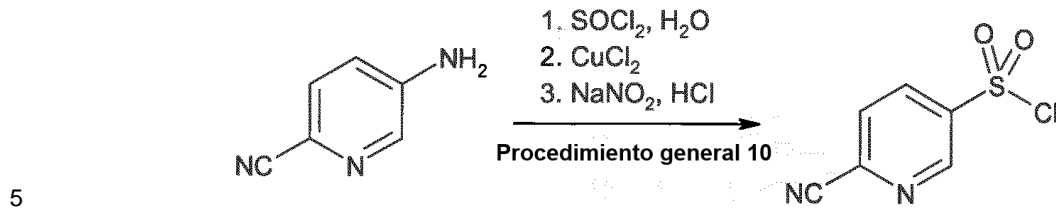


30

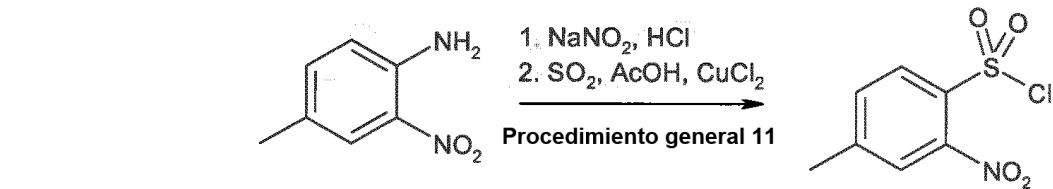
Ruta de síntesis 3:



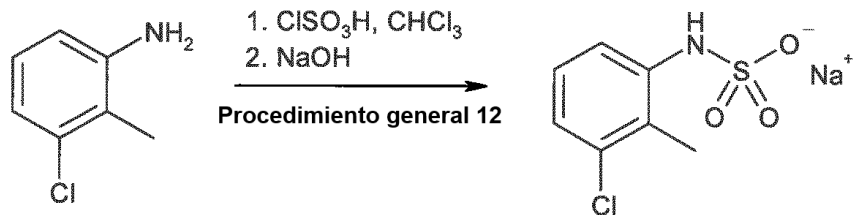
Ruta de síntesis 3a:



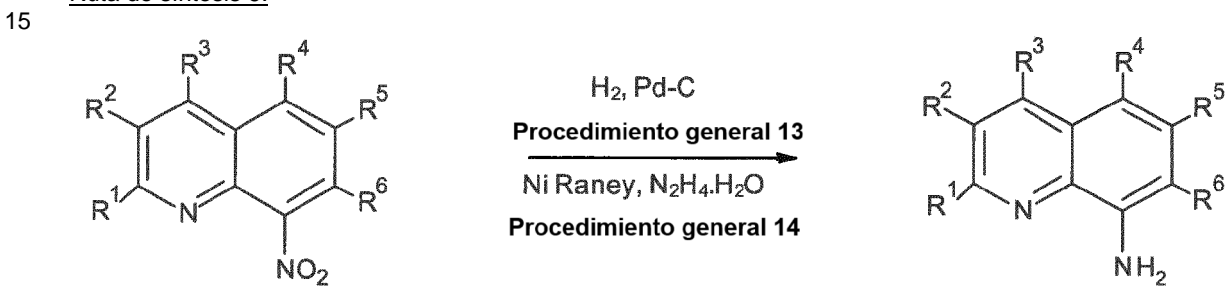
Ruta de síntesis 4:



Ruta de síntesis 5:

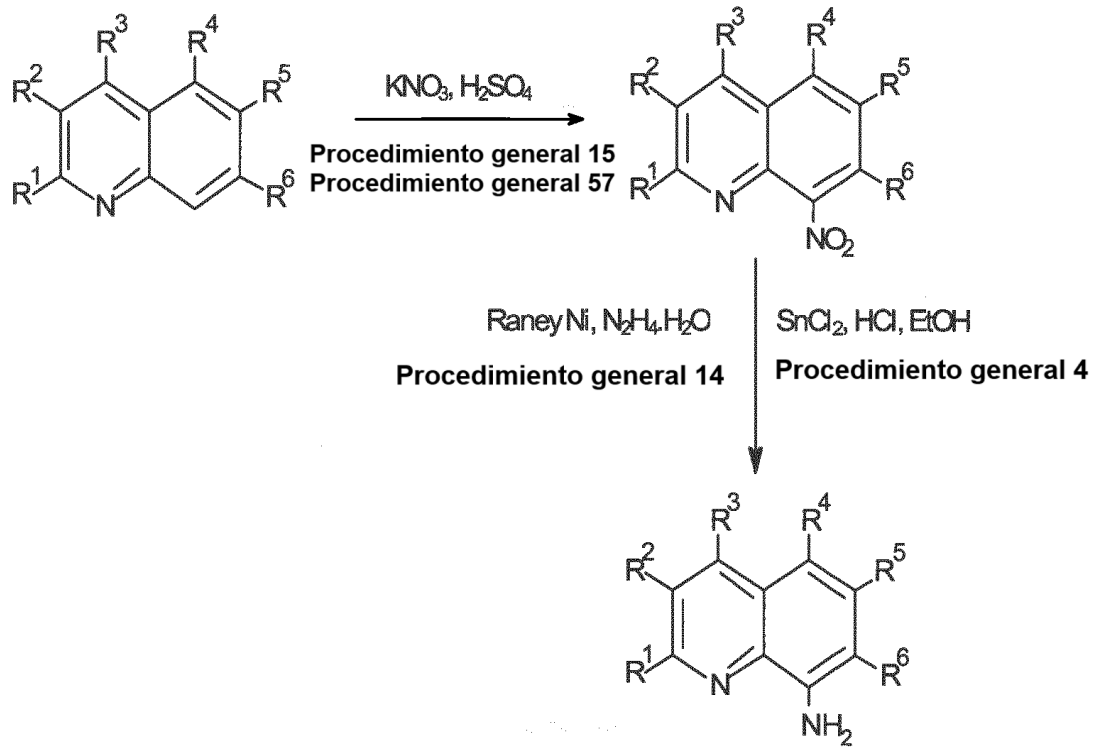


Ruta de síntesis 6:



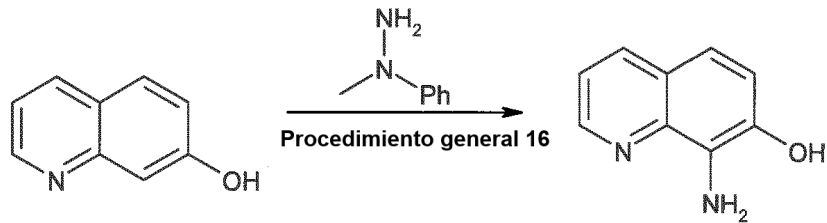
con el significado de R^1 a R^6 como se define en la presente invención.

20 Ruta de síntesis 7:



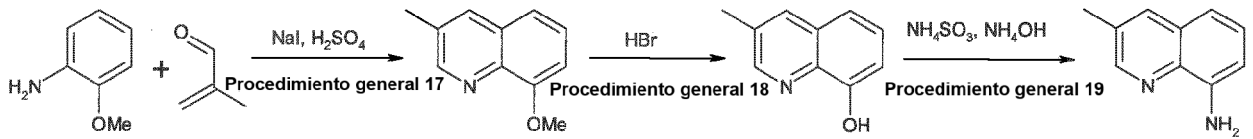
con el significado de R^1 a R^6 como se define en la presente invención.

5 Ruta de síntesis 8:

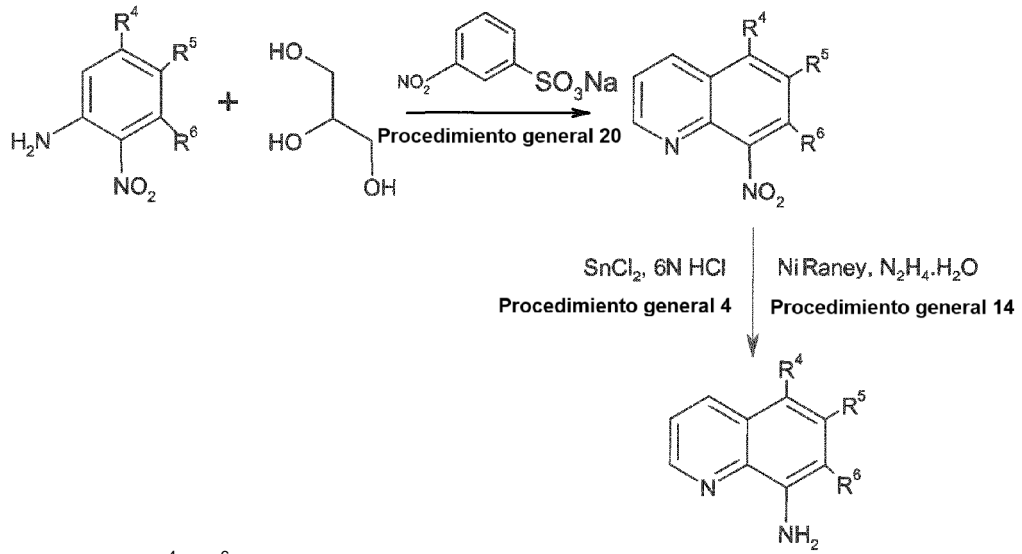


Ruta de síntesis 9:

10



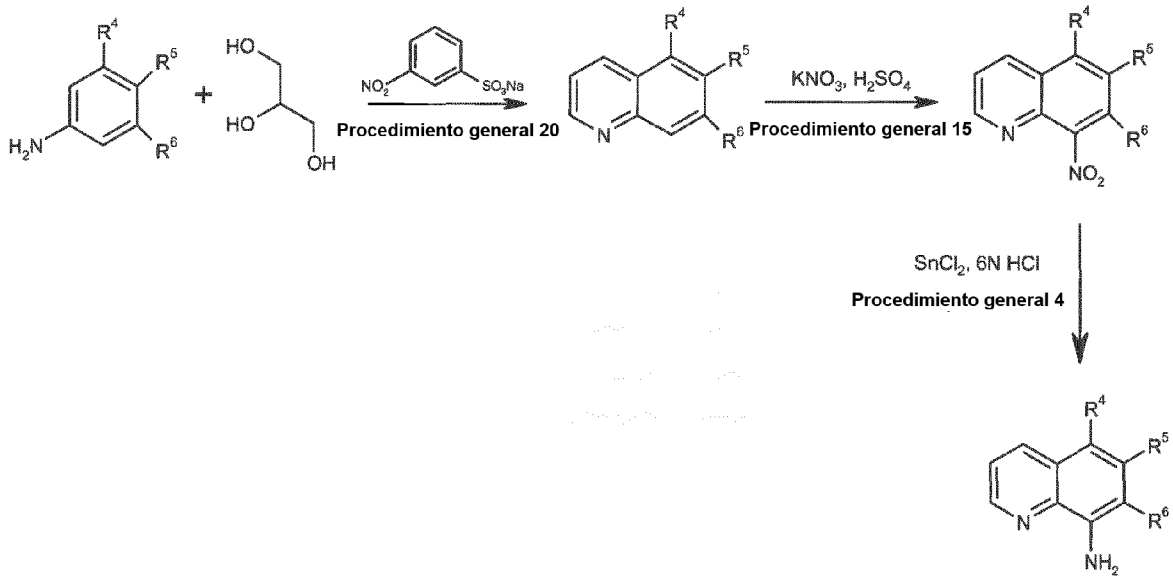
Ruta de síntesis 10:



con el significado de R⁴ a R⁶ como se define en la presente invención

Ruta de síntesis 11:

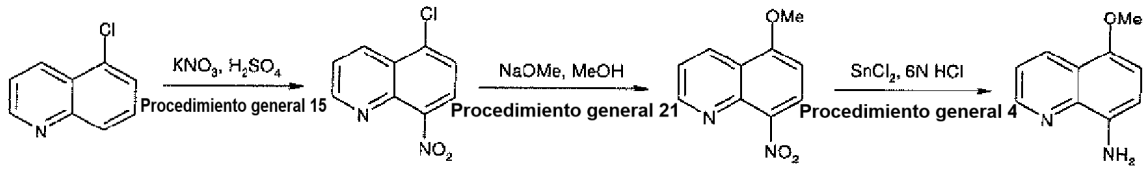
5



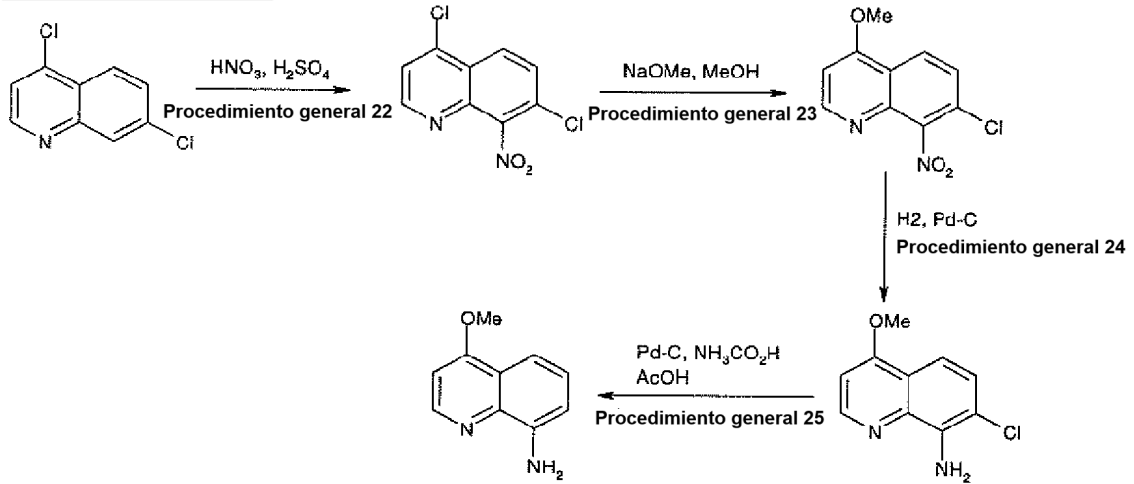
con el significado de R⁴ a R⁶ como se define en la presente invención

Ruta de síntesis 12:

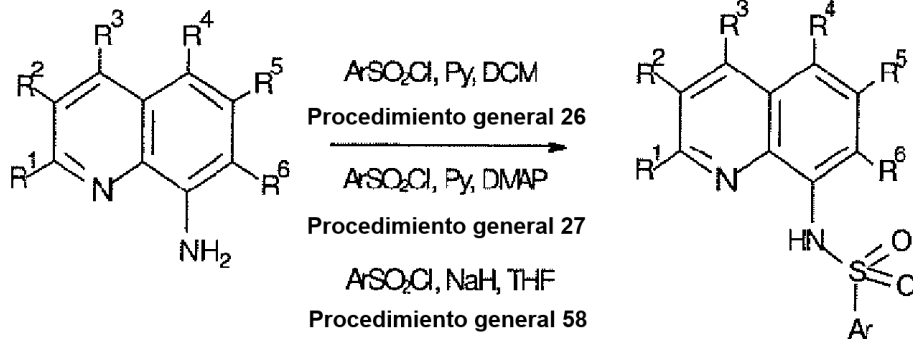
10



Ruta de síntesis 13:



Ruta de síntesis 14:

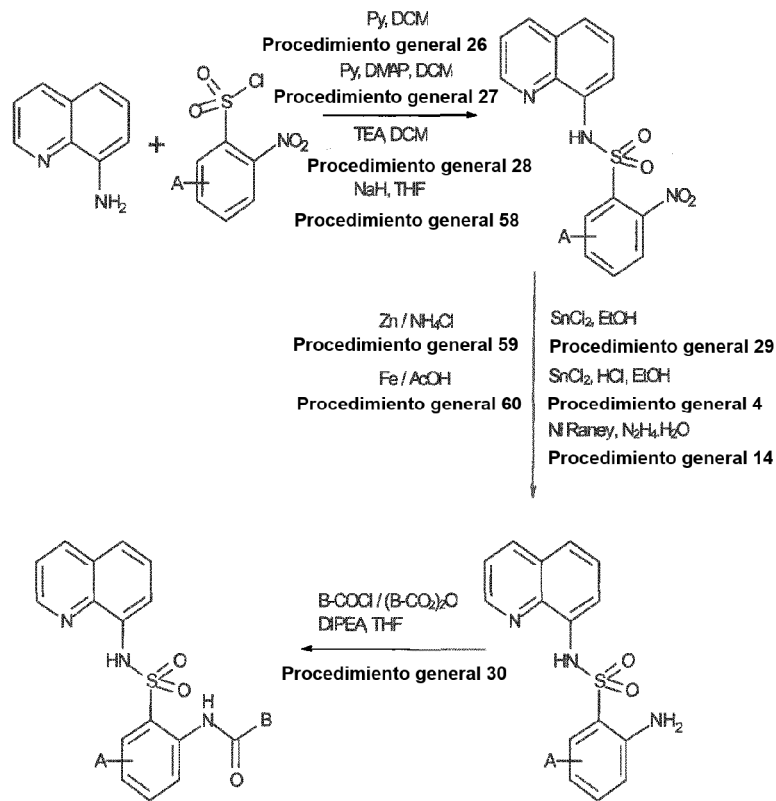


5

con el significado de R¹ a R⁶ como se define en la presente invención.

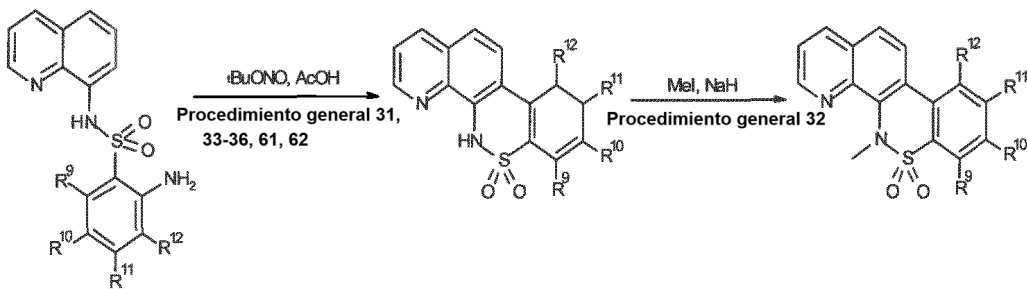
Ruta de síntesis 15:

10



- seleccionándose el sustituyente A de un sustituyente arilo adecuado como se define en la presente invención y
- 5 seleccionándose el sustituyente B particularmente de un grupo alquilo para formar un acilo adecuado, particularmente un grupo acil-amino adecuado como se define en la presente invención.

Ruta de síntesis 16:

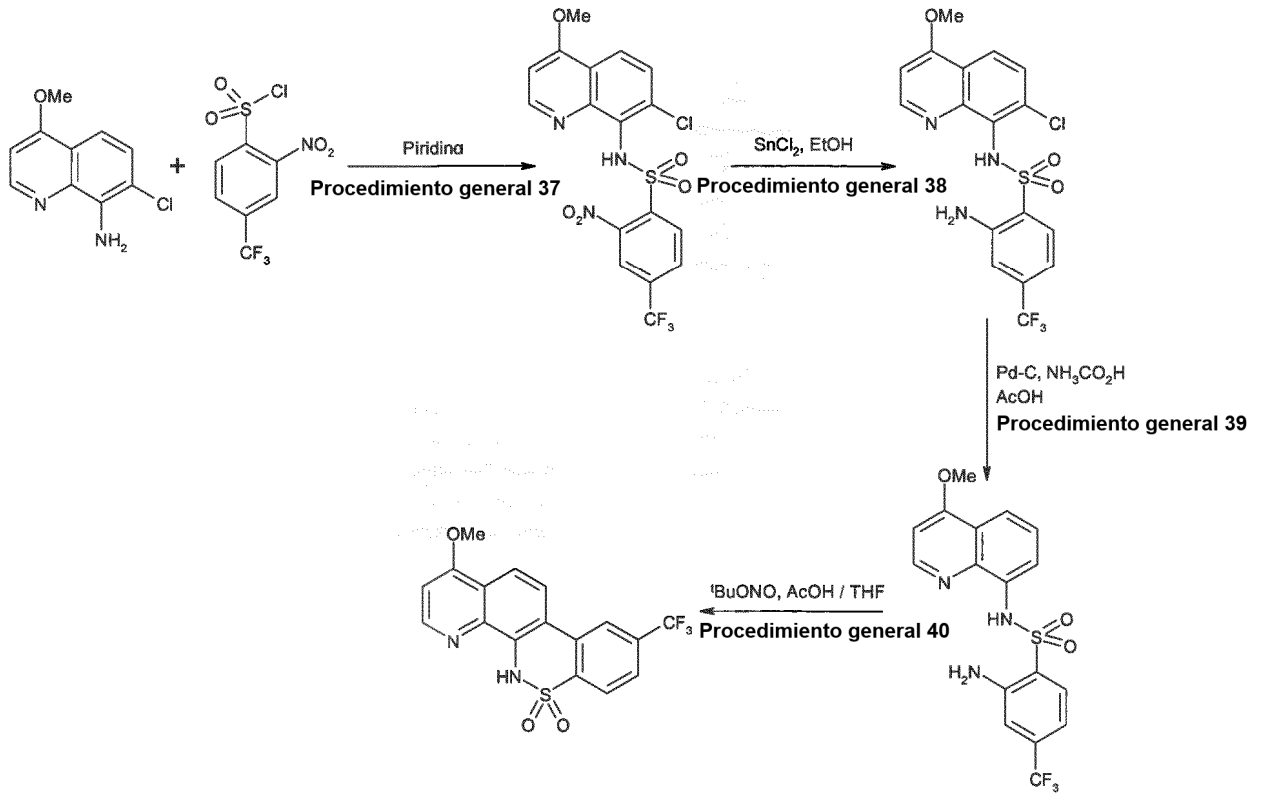


10

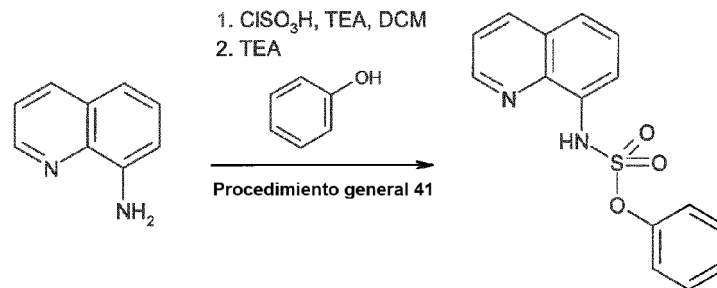
con el significado de R⁹ a R¹² como se define en la presente invención.

Ruta de síntesis 17:

15

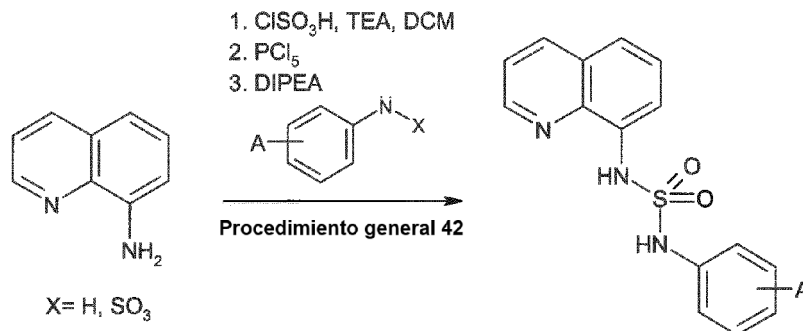


Ruta de síntesis 18:



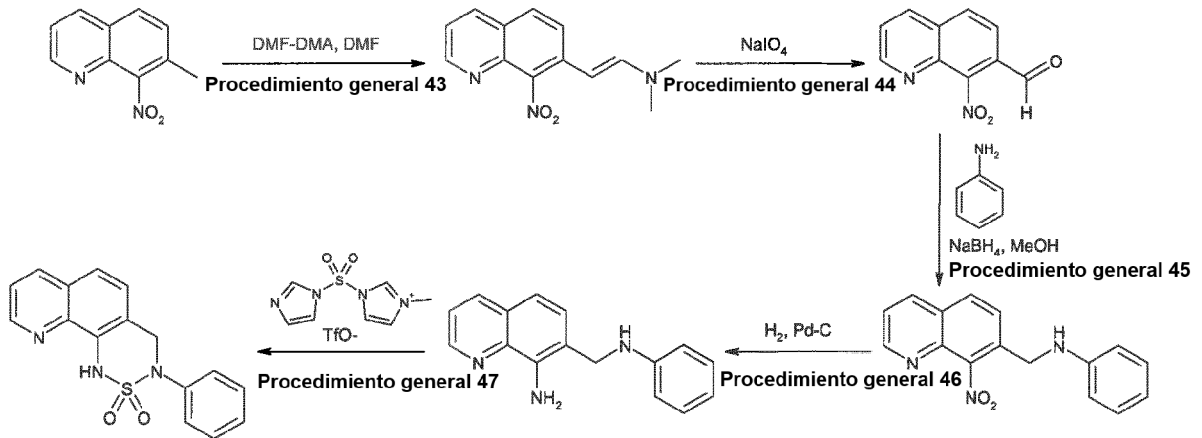
5

Ruta de síntesis 19:

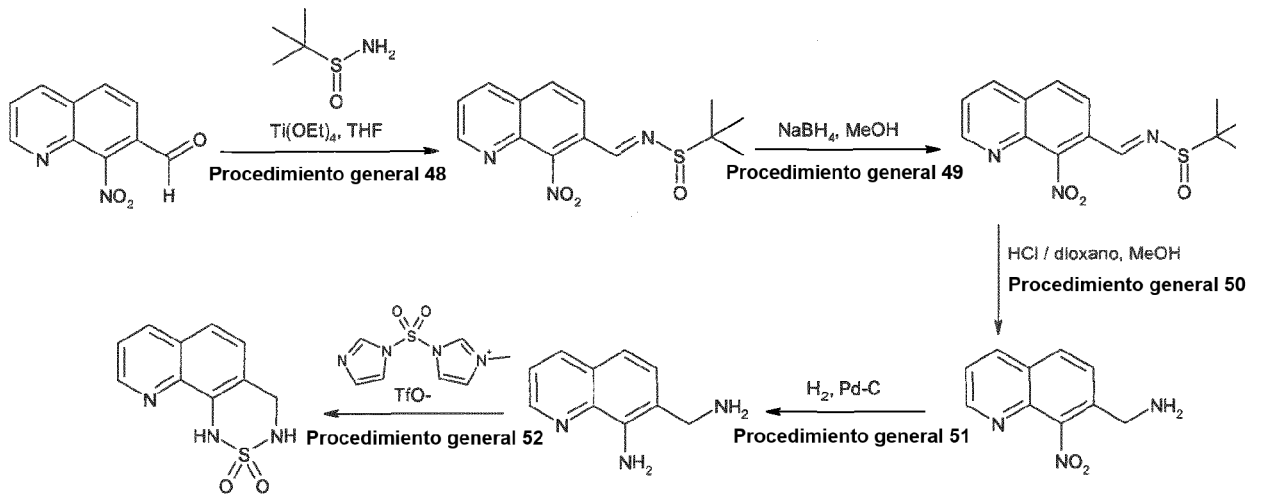


10 seleccionándose el sustituyente A de un sustituyente arilo adecuado como se define en la presente invención y

Ruta de síntesis 20:

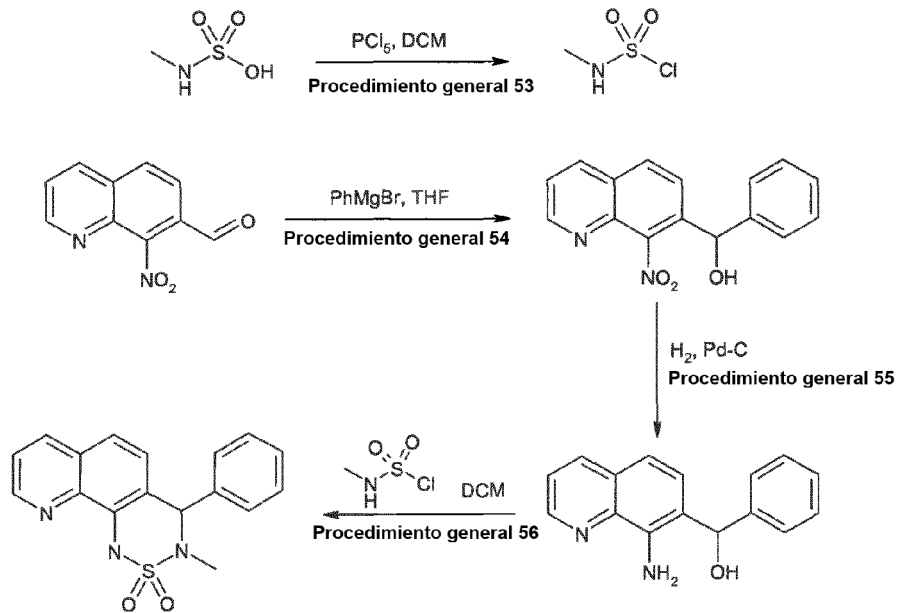


Ruta de síntesis 21:



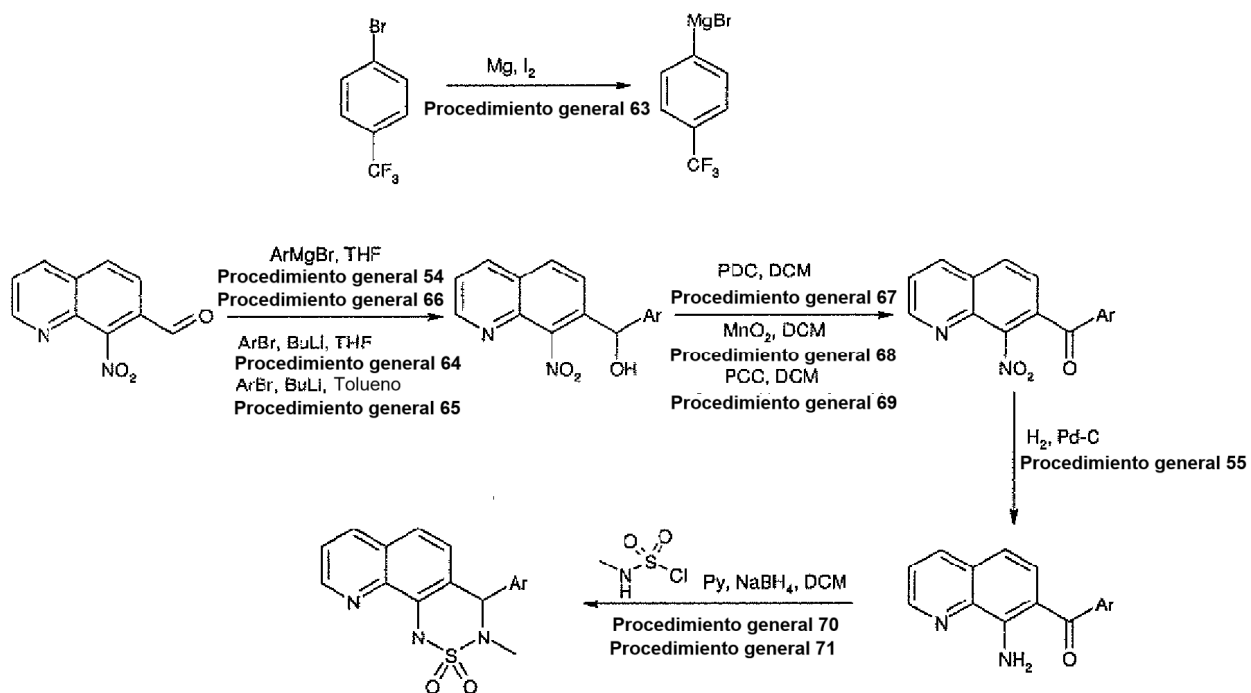
5

Ruta de síntesis 22:

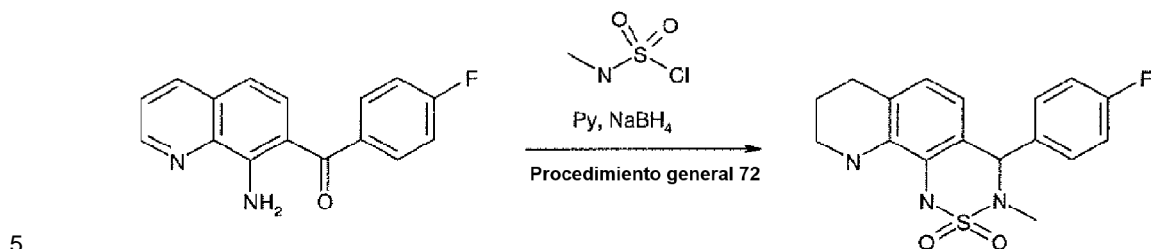


10

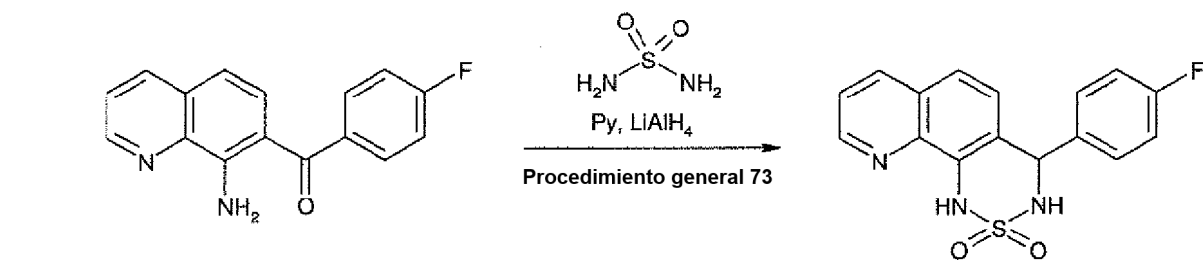
Ruta de síntesis 27:



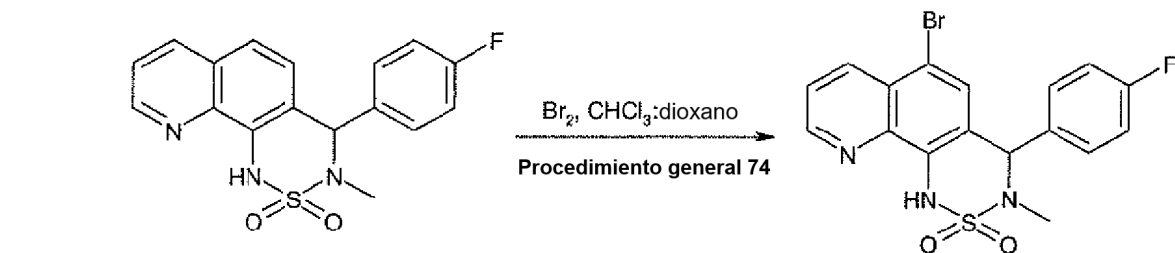
Ruta de síntesis 28:



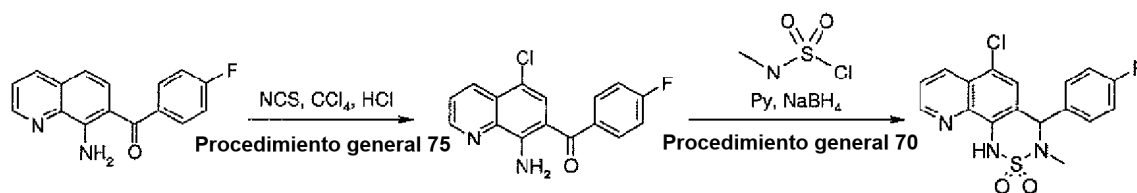
Ruta de síntesis 29:



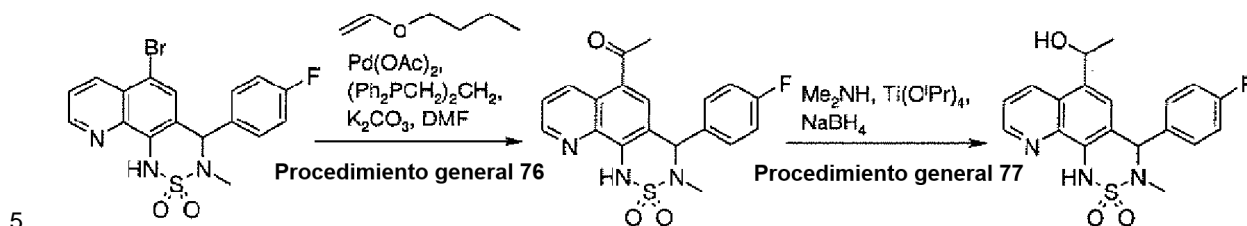
Ruta de síntesis 30:



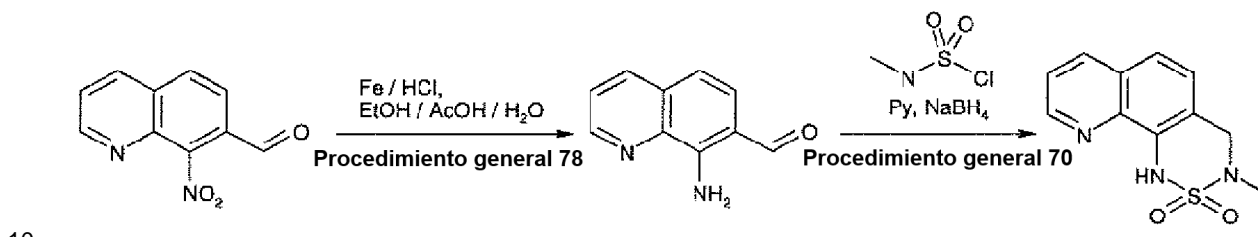
15 Ruta de síntesis 31:



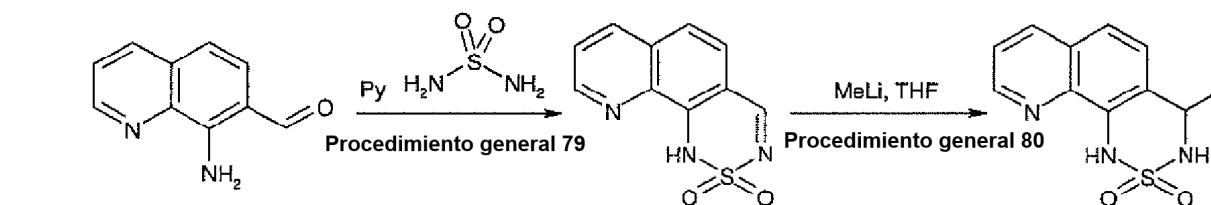
Ruta de síntesis 32:



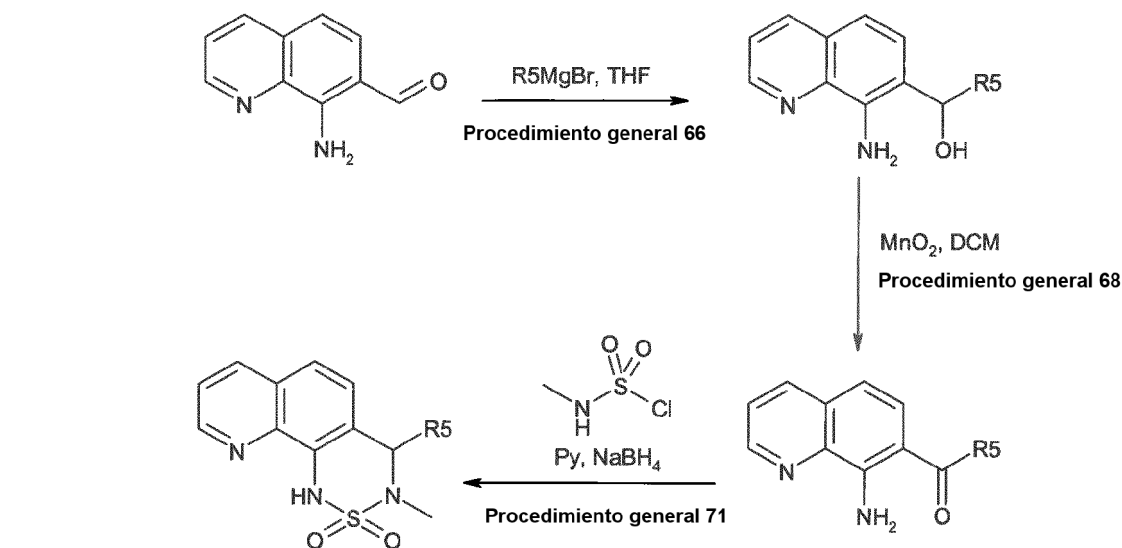
Ruta de síntesis 33:



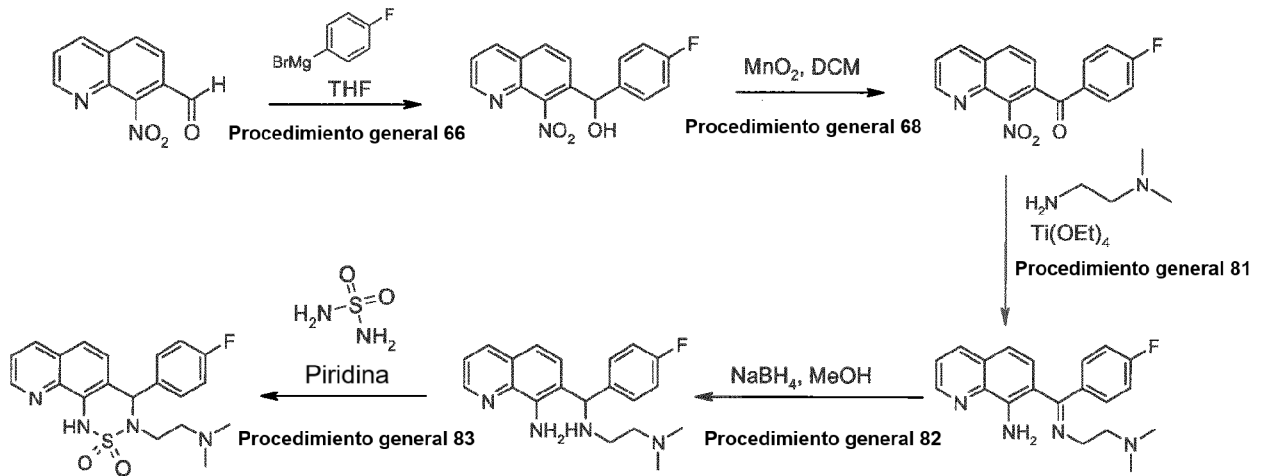
Ruta de síntesis 34:



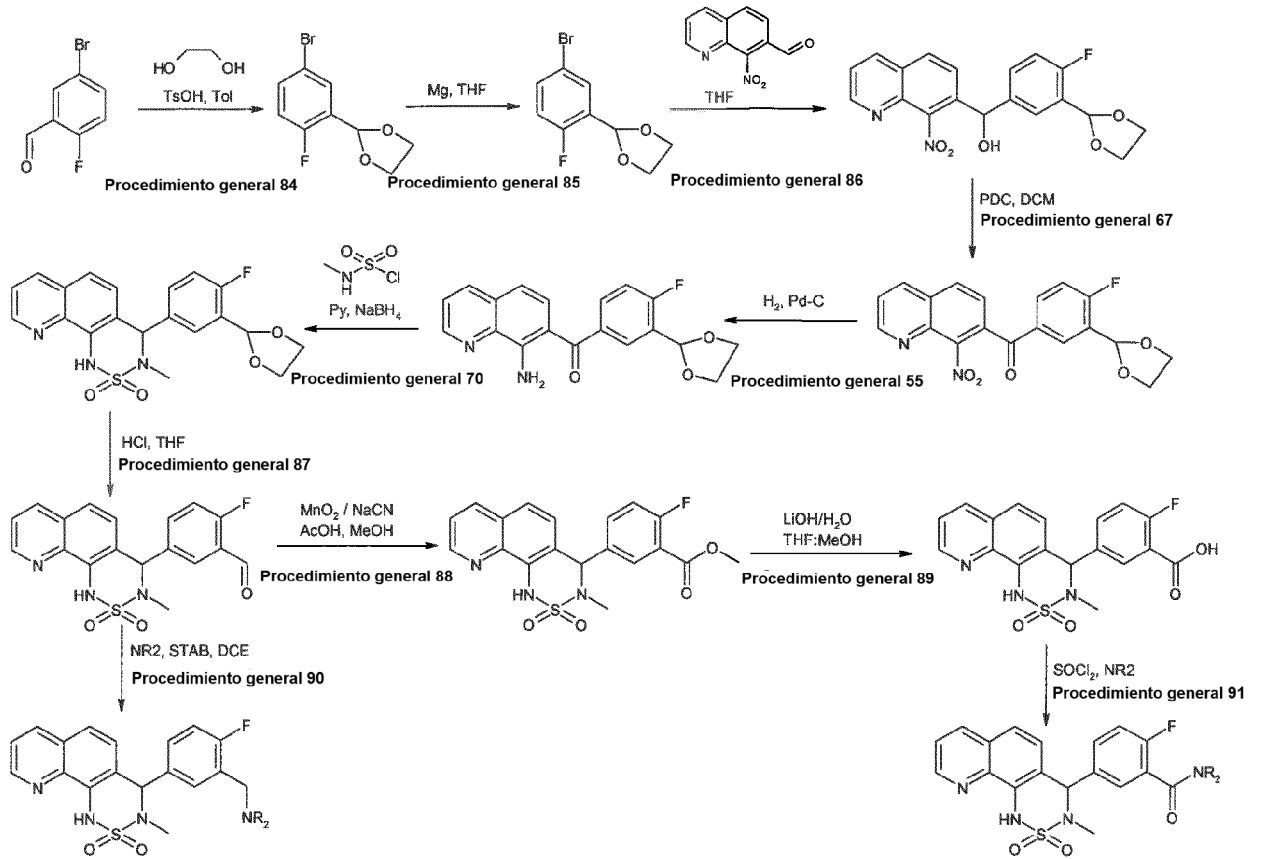
Ruta de síntesis 35:



Ruta de síntesis 36:

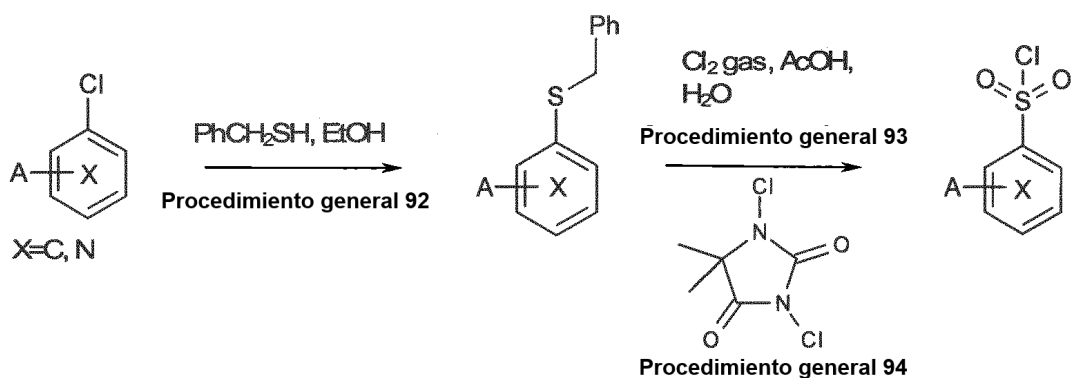


Ruta de síntesis 37:



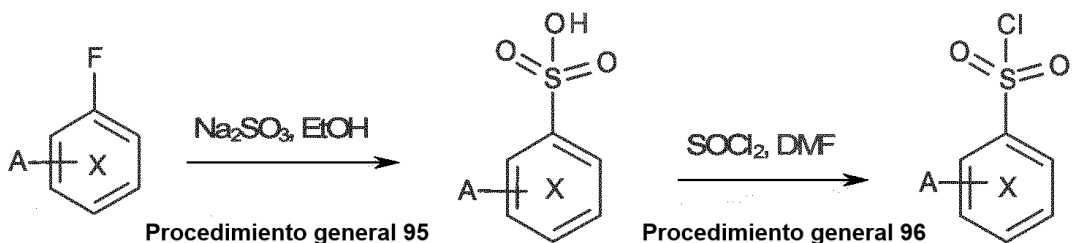
5

Ruta de síntesis 38:



seleccionándose el sustituyente A de un sustituyente arilo adecuado como se define en la presente invención,

5 Ruta de síntesis 39:



X=C, N

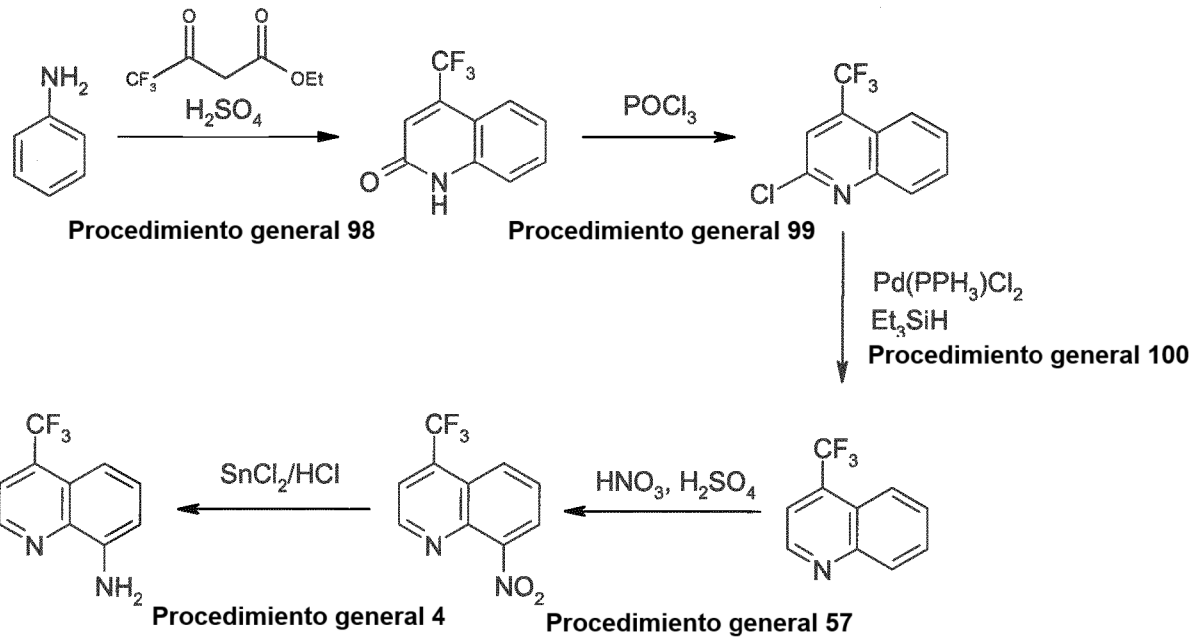
seleccionándose el sustituyente A de un sustituyente arilo adecuado como se define en la presente invención

10

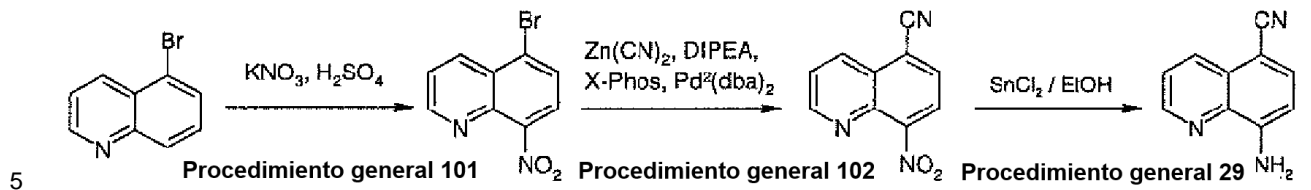
Ruta de síntesis 40:



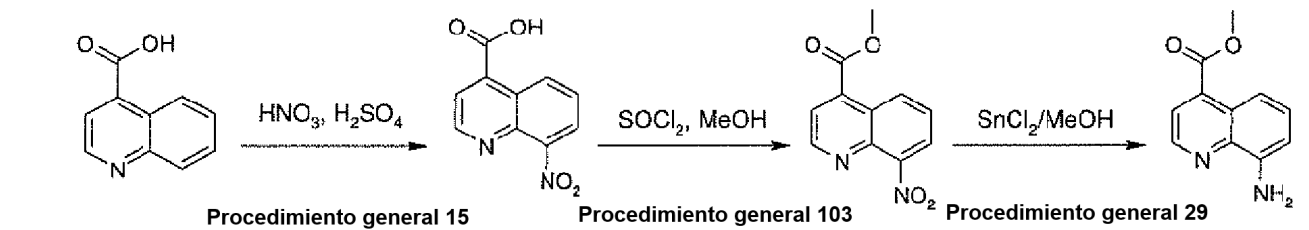
15 Ruta de síntesis 41:



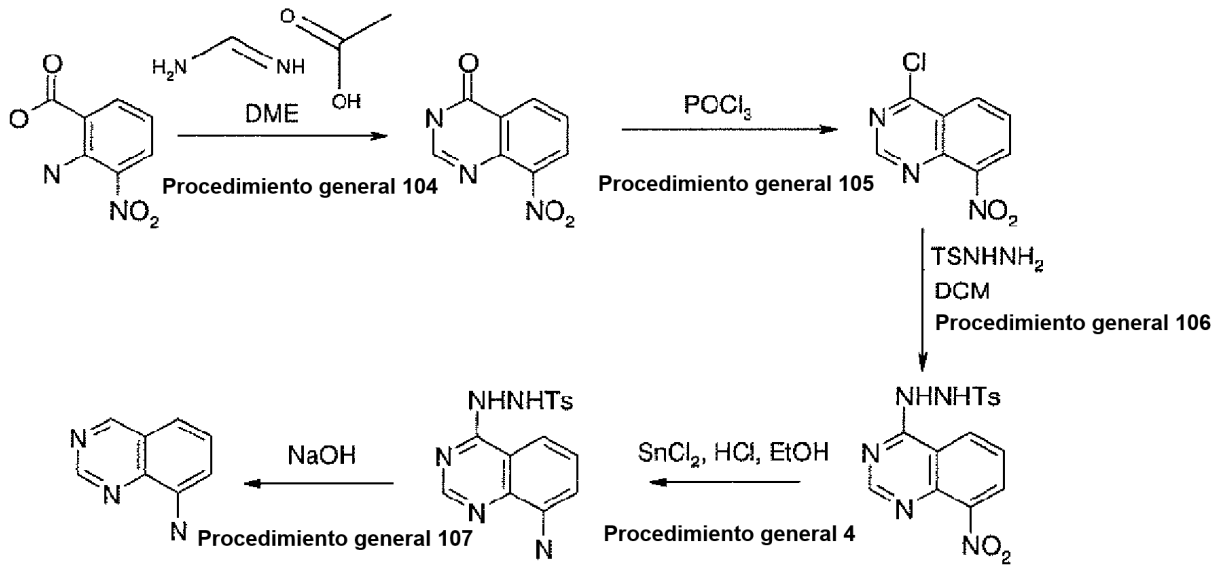
Ruta de síntesis 42:



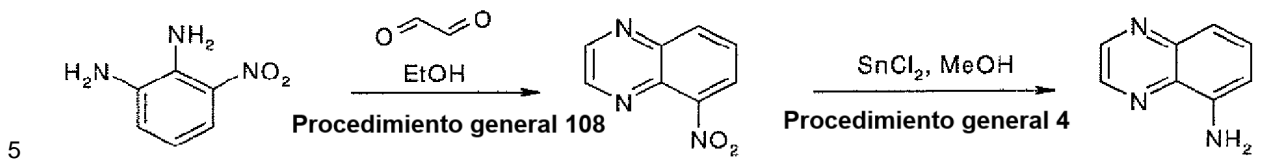
Ruta de síntesis 43:



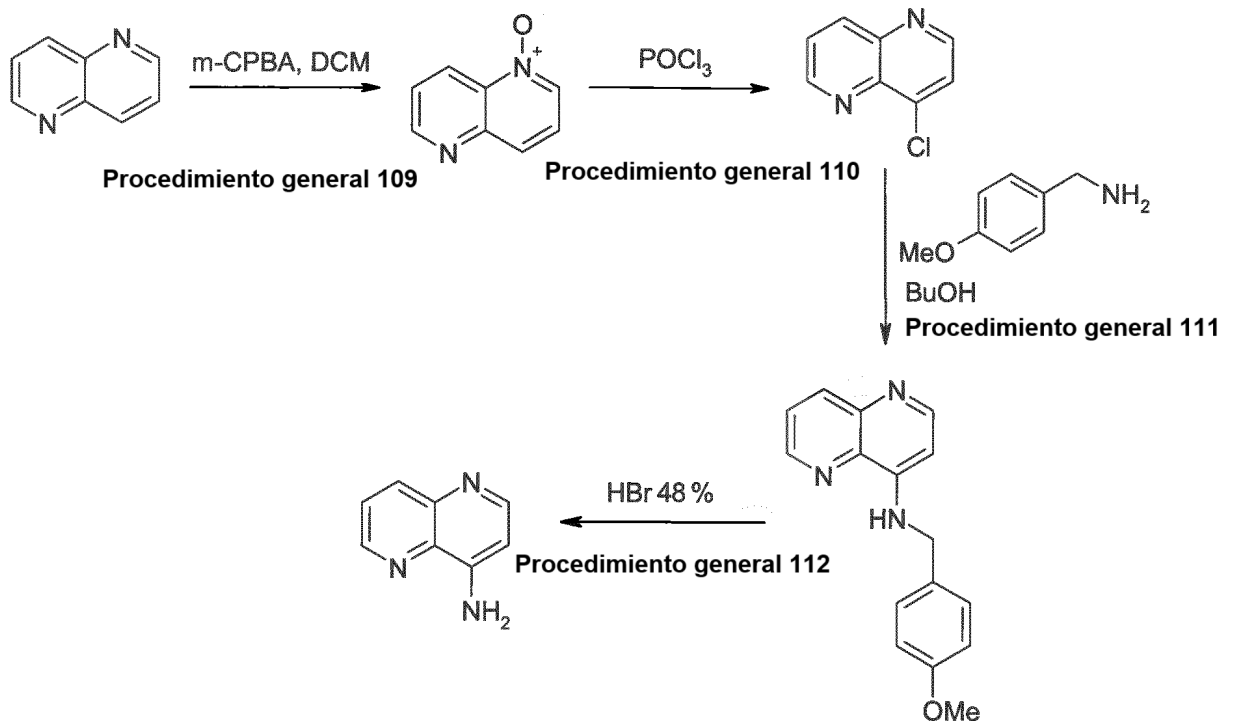
Ruta de síntesis 44:



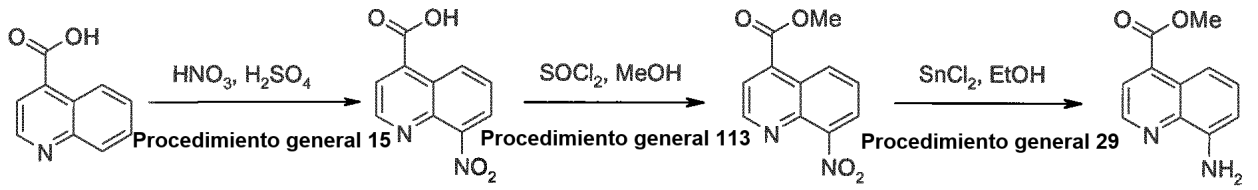
Ruta de síntesis 45:



Ruta de síntesis 46:



Ruta de síntesis 47:



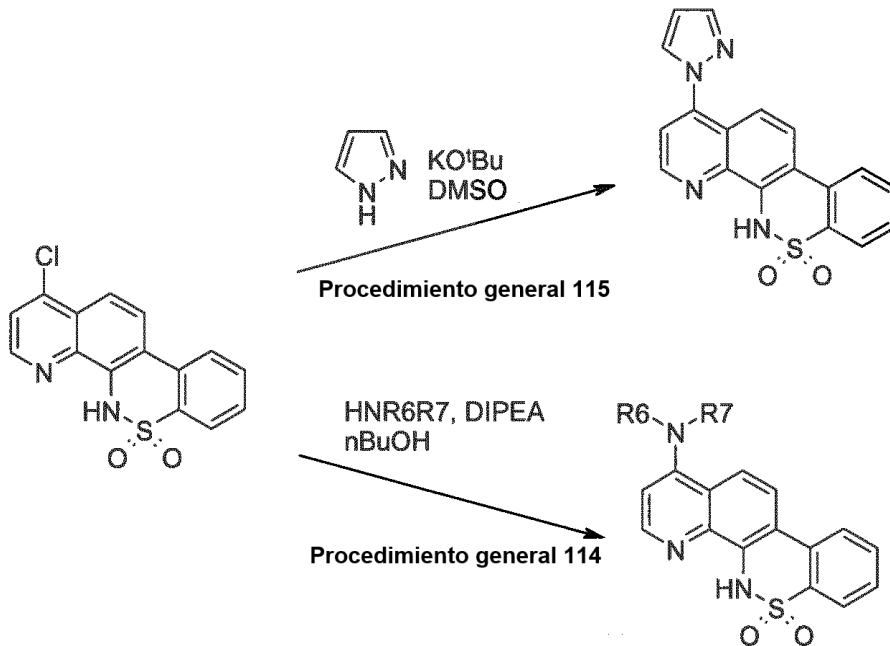
Ruta de síntesis 48:



5

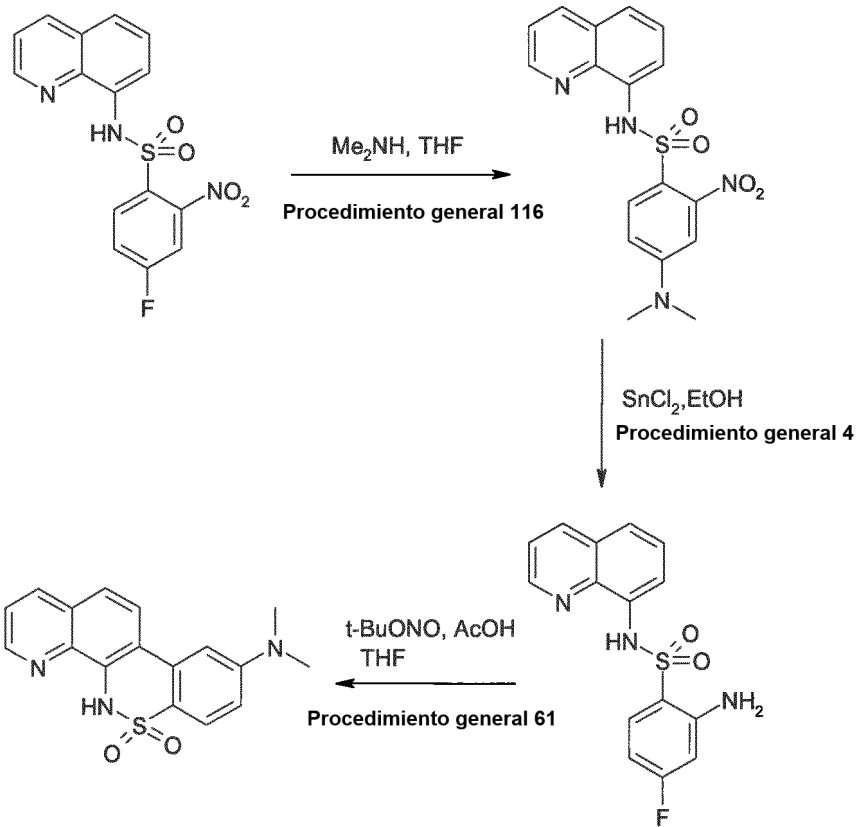
seleccionándose el sustituyente A' de un sustituyente amino adecuado como se define en la presente invención

10 Ruta de síntesis 49:

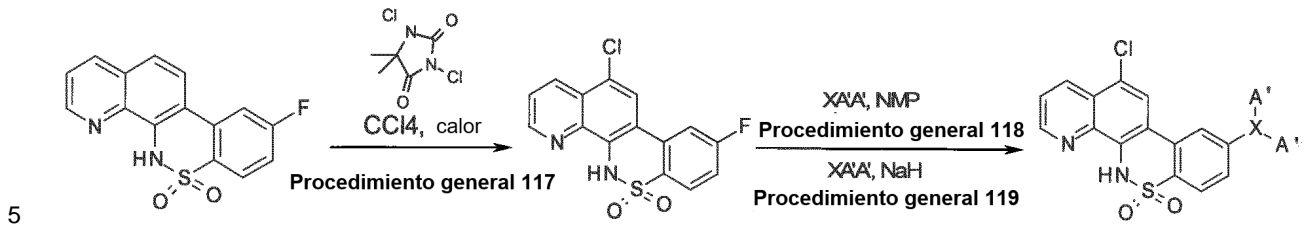


Ruta de síntesis 50:

15

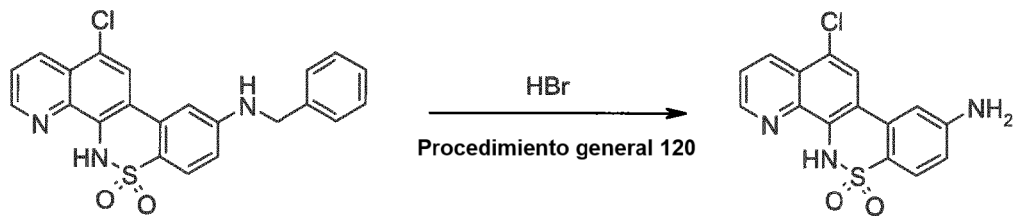


Ruta de síntesis 51:

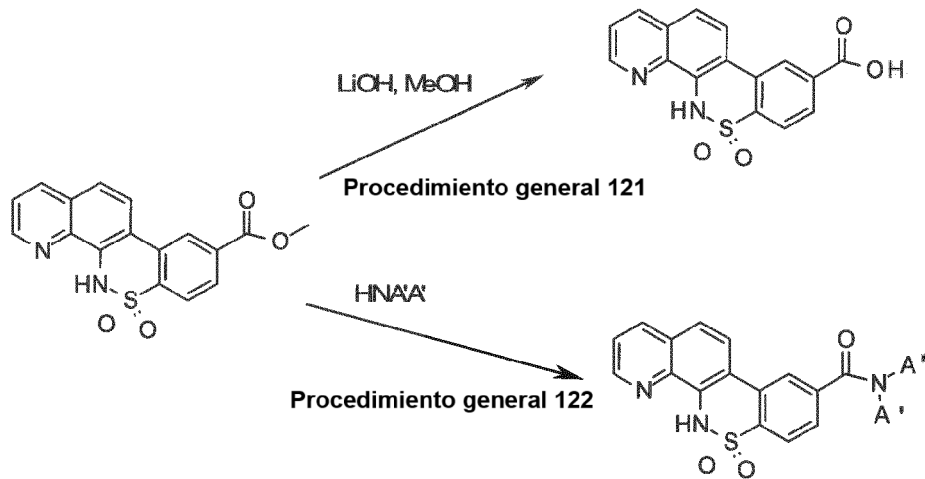


siendo el sustituyente X C o preferentemente N seleccionándose el sustituyente A' de un sustituyente alquilo o amino adecuado, respectivamente, como se define cada uno en la presente invención

10 Ruta de síntesis 52:



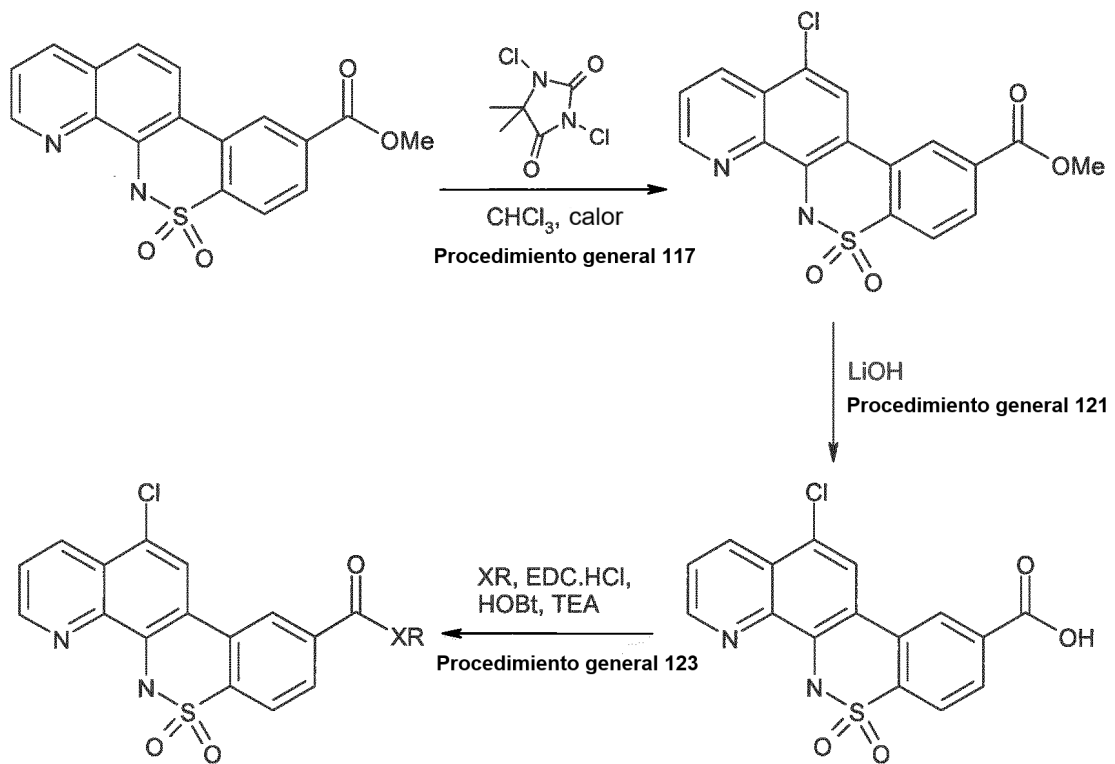
15 Ruta de síntesis 53:



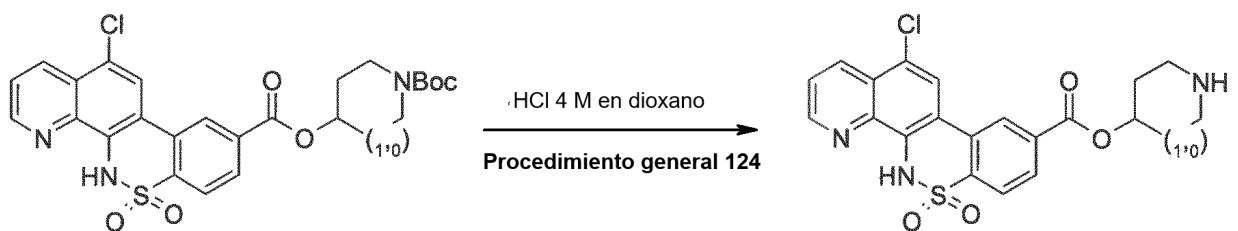
seleccionándose el sustituyente A' de un sustituyente amino adecuado como se define en la presente invención

5

Ruta de síntesis 54:



10 Ruta de síntesis 55:



Ruta de síntesis 56:

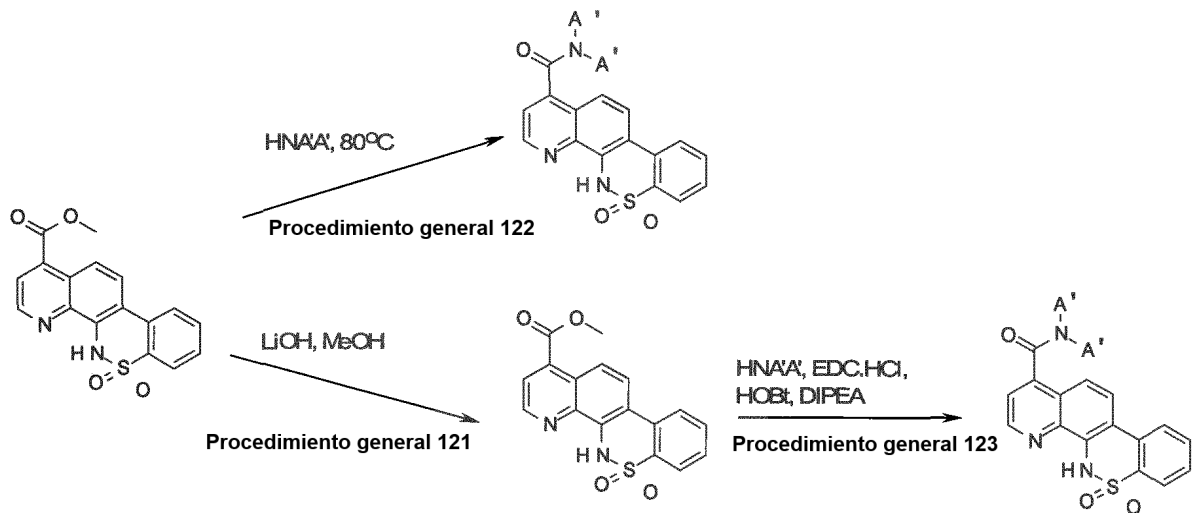
15



seleccionándose el sustituyente A' de un sustituyente amino adecuado como se define en la presente invención

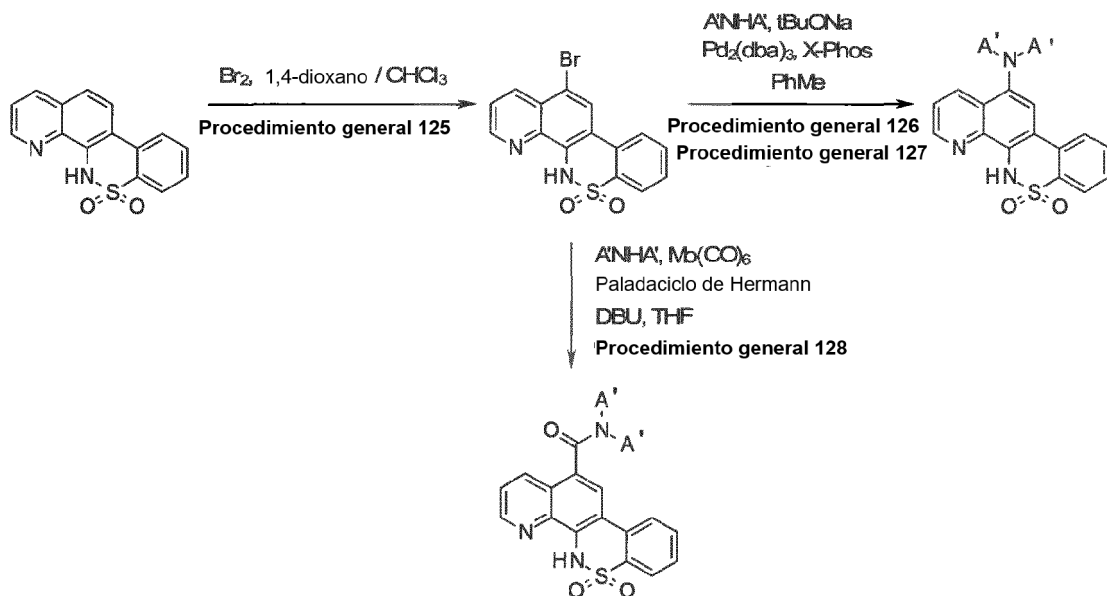
5

Ruta de síntesis 57:



10 seleccionándose el sustituyente A' de un sustituyente amino adecuado como se define en la presente invención

Ruta de síntesis 58:

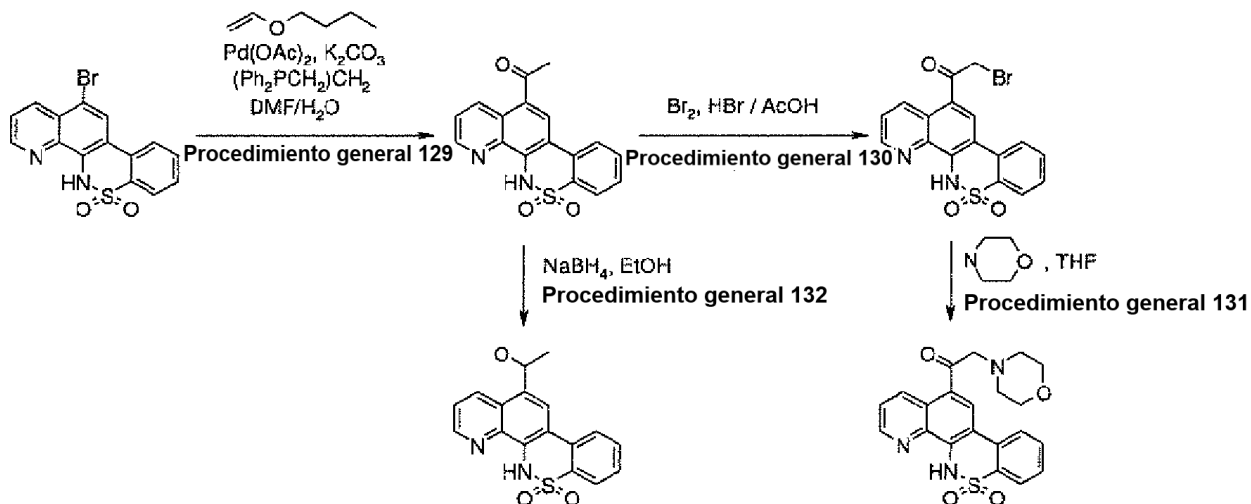


15

seleccionándose el sustituyente A' de un sustituyente amino adecuado como se define en la presente invención

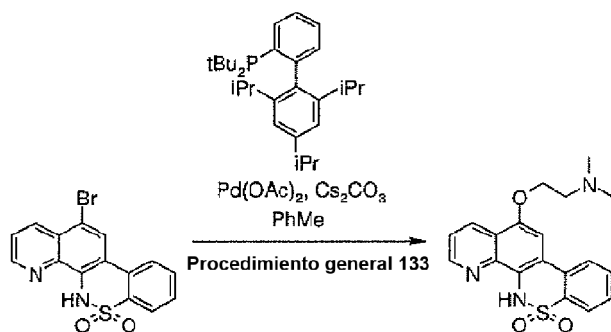
Ruta de síntesis 59:

5

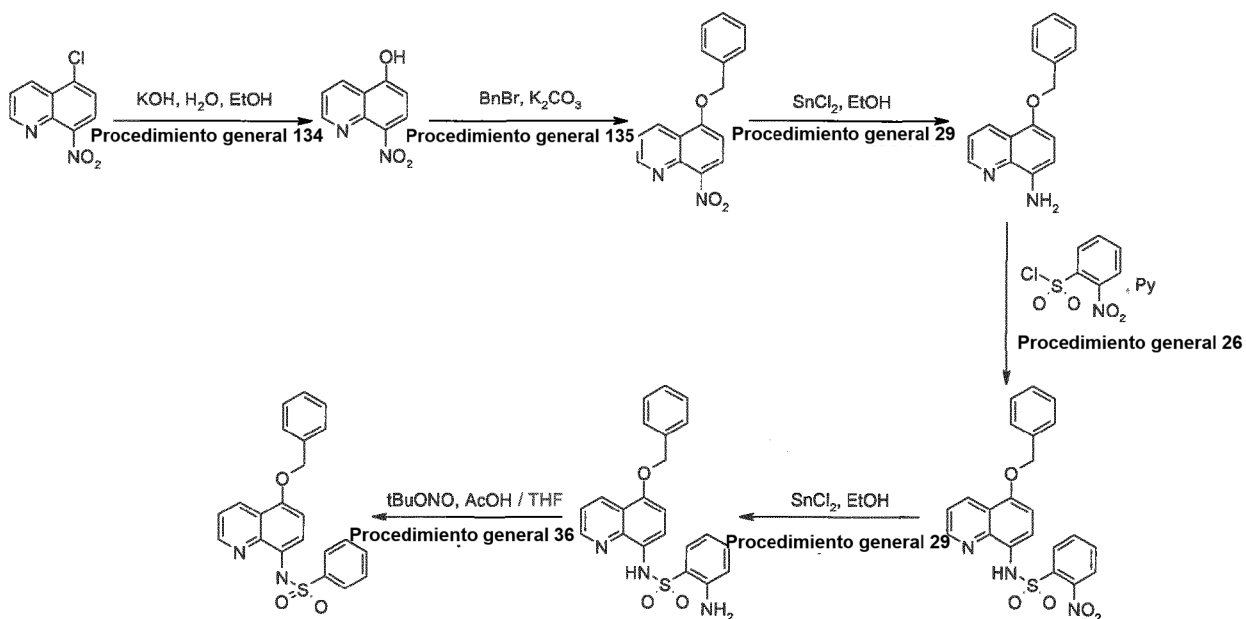


Ruta de síntesis 60:

10

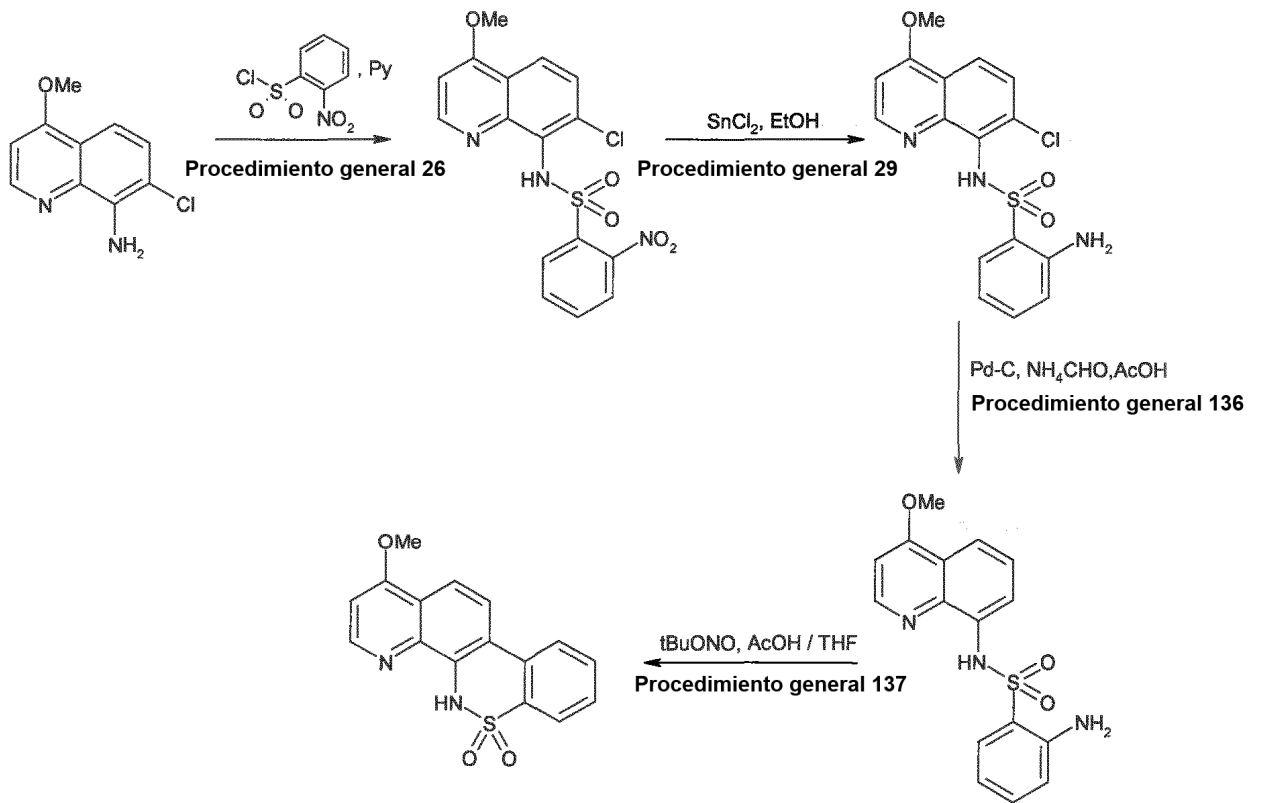


Ruta de síntesis 61:

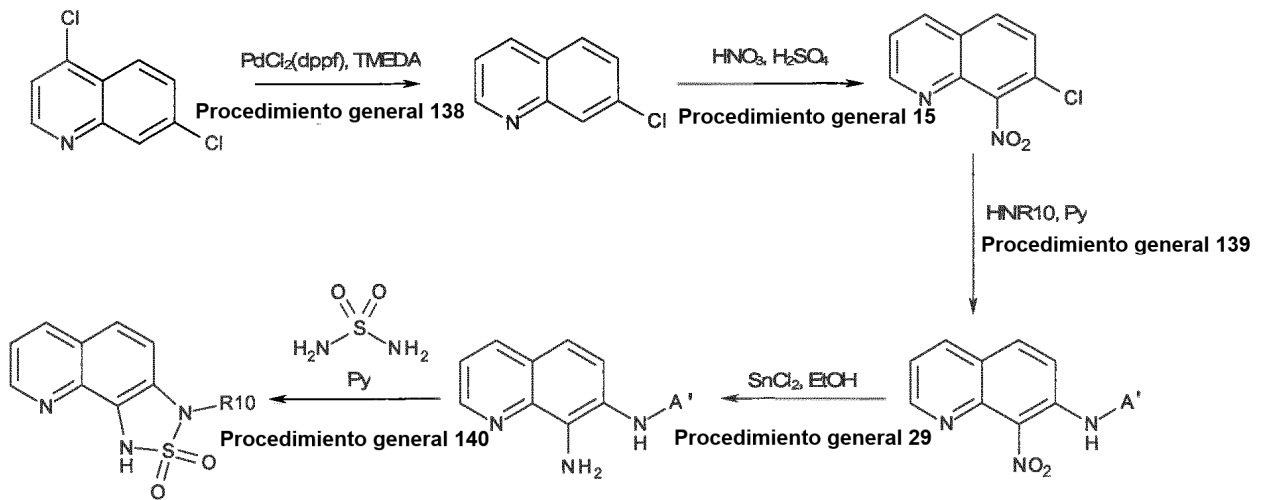


15

Ruta de síntesis 62:



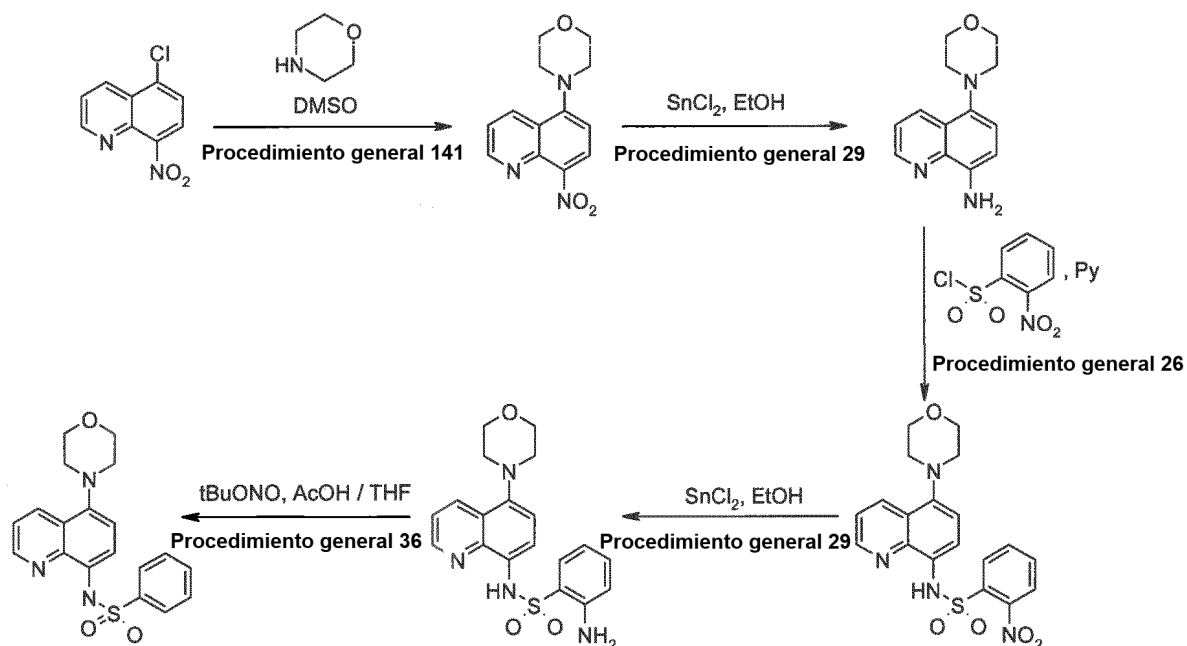
Ruta de síntesis 63:



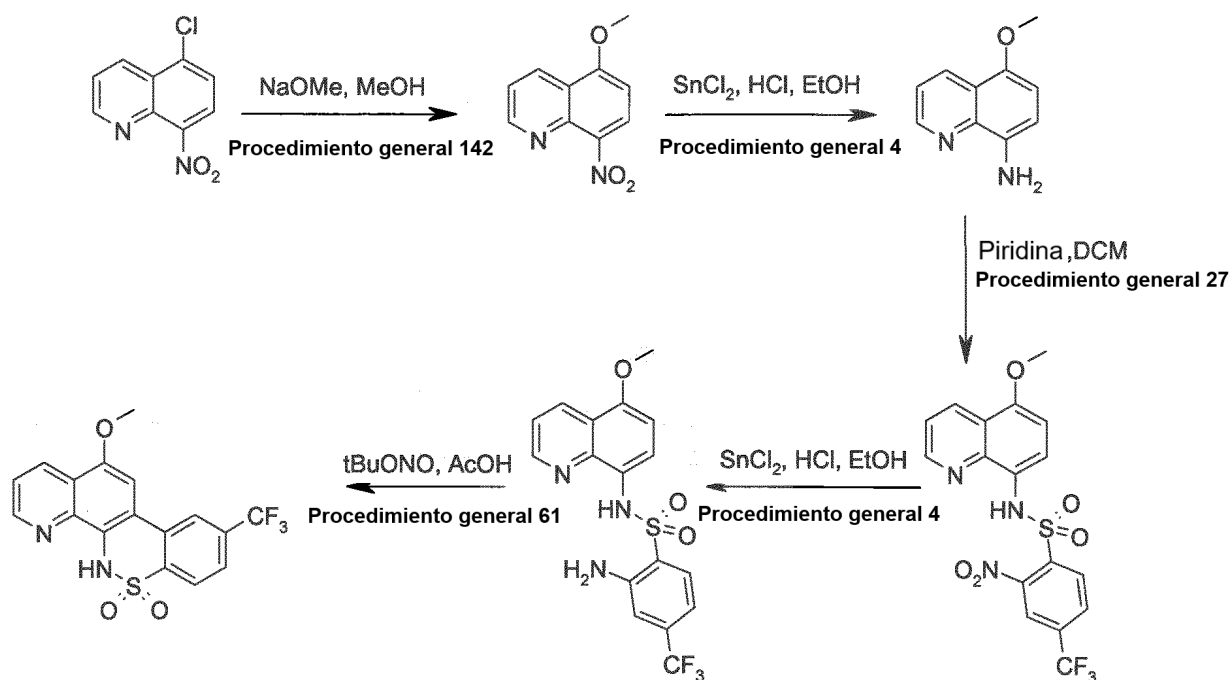
5

seleccionándose el sustituyente A' de un sustituyente amino adecuado como se define en la presente invención

10 Ruta de síntesis 64:



Ruta de síntesis 65:



5

Las rutas de reacción mostradas en este punto son tipos de reacción que se conocen en sí mismas y que pueden llevarse a cabo de manera conocida en sí misma. Haciendo reaccionar con una base o un ácido farmacéuticamente aceptables, se obtienen las sales correspondientes.

10

La reacción de los diversos compañeros de reacción puede llevarse a cabo en diversos disolventes, y con respecto a esto no se somete a limitación particular. Los ejemplos correspondientes de disolventes adecuados son de esta manera agua, metanol, etanol, acetona, diclorometano, dicloroetano, cloruro de metileno, dimetoxietano, diglima, acetonitrilo, butironitrilo, THF, dioxano, acetato de etilo, acetato de butilo, dimetilacetamida, tolueno, clorobenceno, dimetilsulfóxido (DMSO), etc. Se prefieren metanol, etanol, acetona y cloruro de metileno, y en particular los disolventes usados en los procesos preferidos de acuerdo con las rutas de síntesis 1 a 65 como se describe en el presente documento.

15

Además es posible llevar a cabo la reacción en una mezcla esencialmente homogénea de agua y disolventes

si el disolvente orgánico es miscible con agua.

La reacción de acuerdo con la invención de los compañeros de reacción se lleva a cabo, por ejemplo, a temperatura ambiente, por ejemplo hasta 80 o 90 °C, y también pueden usarse temperaturas por debajo de temperatura ambiente, por ejemplo hasta -20 °C o menos.

El pH al que la reacción de acuerdo con la invención de los compañeros de reacción se lleva a cabo se ajusta adecuadamente.

El ajuste de pH se lleva a cabo preferentemente por la adición de una base. Tanto las bases orgánicas como inorgánicas pueden usarse como bases. Preferentemente, se usan bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Ba(OH)₂, Li₂CO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, o bases orgánicas, tales como aminas (tales como, por ejemplo, trietilamina (TEA, Net₃), N,N-diisopropiltilamina (diethylisopropilamina), Bu₄NOH, piperidina, morfolina, piridina y alquilpiridinas (4-dimetilaminopiridina). En particular preferentemente, se usan NaOH o bases orgánicas, muy en particular preferentemente trietilamina, y en particular las bases como se menciona en los procesos preferidos de acuerdo con las rutas de síntesis 1 a 65 como se describe en el presente documento.

El ajuste de pH puede llevarse a cabo opcionalmente por medio de ácidos. Pueden usarse como ácidos tanto ácidos orgánicos como inorgánicos. Preferentemente se usan ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, HCl, HBr, HF, H₂SO₄, H₃PO₄ o ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, ácido acético (CF₃COOH, AcOH), ácido p-toluensulfónico y sales de los mismos. Se usan en particular preferentemente HCl, H₂SO₄, Ácidos orgánicos, tales como ácido acético (CF₃COOH, AcOH).

El ajuste de pH se lleva a cabo en particular preferentemente por medio de los agentes de ajuste de pH usados en los procesos preferidos descritos en el presente documento de acuerdo con las rutas de síntesis 1 a 65.

Un experto en la materia está en una posición en este punto para elegir el disolvente más adecuado y las condiciones, en particular con respecto a temperatura, pH, catalizador y disolvente, para la ruta de síntesis correspondiente o para la etapa de reacción correspondiente. En cualquier caso, se presentan los parámetros como se proporcionan en las rutas de síntesis 1 a 65 presentadas anteriormente.

La presente divulgación proporciona también de esta manera nuevos productos intermedios de acuerdo con la presente invención, que son accesibles con los procesos de preparación como se describe en el presente documento, tales como, en particular, los productos intermedios como se describen en los ejemplos a continuación y que son obtenibles a partir de las rutas de síntesis 1 a 65 como se describe anteriormente.

Los presentes inventores han descubierto, sorprendentemente, que los compuestos proporcionados por la presente divulgación y representados por la fórmula estructural general (I), (Ia) y (Ib) muestran respectivamente una acción como un antagonista de hepcidina y son por lo tanto adecuados para su uso como medicamentos para tratar enfermedades mediadas por hepcidina y los síntomas acompañados por estas o asociadas a estas. En particular, los compuestos de acuerdo con la divulgación son adecuados en uso para el tratamiento de trastornos en el metabolismo del hierro, en particular para el tratamiento de enfermedades por deficiencias de hierro y/o anemias, en particular AEC y AI.

Los medicamentos que contienen los compuestos de fórmula de estructura general (I), (Ia) y (Ib) respectivamente son adecuados en este contexto para su uso en medicina humana y veterinaria.

La presente divulgación proporciona de esta manera nuevos compuestos de acuerdo con la fórmula estructural general (Ib) así como los compuestos de fórmula de estructura general (I), (Ia) y (Ib) respectivamente de acuerdo con la invención, cada uno con los significados de sustituyentes anteriores, para su uso como medicamentos, en particular para su uso en el tratamiento de trastornos del metabolismo de hierro.

Los compuestos de acuerdo con la divulgación son por lo tanto también adecuados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes que padecen síntomas de trastornos del metabolismo del hierro, tales como por ejemplo una anemia de deficiencia de hierro, tales como, por ejemplo: cansancio, falta de unidad, falta de concentración, eficiencia cognitiva baja, dificultades para encontrar las palabras correctas, olvido, palidez no natural, irritabilidad, frecuencia cardíaca acelerada (taquicardia), lengua dolorida o hinchada, bazo agrandado, antojos de embarazo (pica), dolores de cabeza, pérdida de apetito, susceptibilidad a infecciones aumentada, estados de ánimo depresivos o padecer AEC o AL.

Los compuestos de acuerdo con la divulgación son por lo tanto también adecuados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes que padecen síntomas de una anemia por deficiencia de hierro.

5 La administración puede tener lugar durante un periodo de tiempo de varios meses hasta que mejora el estado del hierro, reflejado, por ejemplo, por el valor de la hemoglobina, la saturación de la transferrina y el valor de ferritina del paciente, o hasta que se logra la mejora deseada en un deterioro del estado de salud causado por la anemia por deficiencia de hierro o por AEC o AI.

La preparación de acuerdo con la divulgación puede tomarse por niños, adolescentes y adultos.

10 Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse también adicionalmente en la combinación con compuestos activos adicionales o medicamentos conocidos en el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro y/o con compuestos activos o medicamentos que se administran concomitantemente con agentes para el tratamiento de enfermedades que se asocian a trastornos del metabolismo del hierro, en particular con deficiencia de hierro y/o anemias. Los ejemplos de tales agentes para el tratamiento de trastornos en el metabolismo del hierro y enfermedades adicionales asociadas a la deficiencia de hierro y/o anemias que
15 pueden usarse en combinación pueden incluir, por ejemplo, compuestos que contienen hierro, tales como por ejemplo sales de hierro, compuestos de complejos de hierro-carbohidrato, tales como compuestos de complejos hierro-maltosa o hierro-dextrina, vitamina D y/o derivados de los mismos.

20 Los compuestos usados en combinación con los compuestos de acuerdo con la divulgación pueden administrarse en este contexto bien oral o parenteralmente, o la administración de los compuestos de acuerdo con la invención y de los compuestos usados en combinación puede tener lugar por combinación de las posibilidades de administración mencionadas.

25 Los compuestos de acuerdo con la divulgación y las combinaciones de los compuestos de acuerdo con la invención con compuestos activos adicionales o medicamentos pueden emplearse en el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro, tales como, en particular, enfermedades de deficiencias de hierro y/o anemias, en particular anemias con cáncer, anemia inducida por quimioterapia, anemia inducida por inflamación (AI), anemias con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; fallo cardíaco congestivo), anemia con insuficiencia renal crónica de fase 3-5 (CKD 3-5; enfermedades crónicas del riñón de fase 3-5), anemia
30 inducida por inflamación crónica (ACD), anemia con artritis reumática (RA; artritis reumatoide), anemia con lupus eritematoso sistémico (SLE) y anemia con enfermedades intestinales inflamatorias (IBD; enfermedad inflamatoria del intestino) o se usa para la preparación de medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades.

35 Los compuestos de acuerdo con la divulgación y las combinaciones anteriormente mencionadas de los compuestos de acuerdo con la invención con compuestos activos adicionales o medicamentos pueden emplearse en particular para la preparación de medicamentos para el tratamiento de anemia por deficiencia de hierro, tales como anemias por deficiencia de hierro en mujeres embarazadas, anemia latente por deficiencia de hierro en niños y adolescentes, anemia por deficiencia de hierro como resultado de
40 anormalidades gastrointestinales, anemia por deficiencia de hierro como resultado de pérdidas de sangre, tales como por hemorragias gastrointestinales (por ejemplo, como resultado de úlceras, carcinomas, hemorroides, enfermedades inflamatorias, ingesta de ácido salicílico), menstruación, lesiones, anemia por deficiencia de hierro como resultado de pilosis (esprúe), anemia por deficiencia de hierro como resultado de la ingesta reducida de hierro a partir de la dieta, en particular en niños y adolescentes que comen
45 selectivamente, sistema inmune débil provocado por anemia por deficiencia de hierro, rendimiento cerebral dañado provocado por anemia de deficiencia de hierro, síndrome de pierna inquieta.

50 El uso de acuerdo con la divulgación da lugar a una mejora en los valores de hierro, hemoglobina, ferritina y transferrina que, especialmente en adolescentes y niños, pero también en adultos, se acompañan de una mejora en el ensayo de memoria a corto plazo (STM), en el ensayo de memoria a largo plazo (LTM), en el ensayo de matrices progresivas de Raven, en la escala de inteligencia adulta de Wechsler (WAIS) y/o en el coeficiente emocional (Baron EQ-i, ensayo YV; versión joven) o a una mejora en los niveles de neutrófilos, niveles de anticuerpos y/o función de linfocitos.

55 La presente divulgación se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención y opcionalmente uno o más compuestos adicionales farmacéuticamente activos y opcionalmente uno o más vehículos y/o sustancias auxiliares y/o disolventes farmacéuticamente aceptables.

60 En este contexto, los vehículos farmacéuticos, las sustancias auxiliares o disolventes son sustancias convencionales. Las composiciones farmacéuticas mencionadas son adecuadas, por ejemplo, para administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intravaginal, intrabucal, percutánea, subcutánea, mucocutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragastral o intracutánea, y están presentes, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos resistentes al jugo gástrico, comprimidos
65 recubiertos en película, comprimidos en capas, formulaciones de liberación sostenida para administración oral, subcutánea o cutánea (en particular como parches), formulación de depósito, comprimidos recubiertos

con azúcar, supositorios pequeños, geles, ungüentos, jarabes, gránulos, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas resistentes al jugo gástrico, polvos, polvos para inhalación, formulaciones microcristalinas, pulverizadores para inhalación, polvos en polvo, gotas, gotas nasales, pulverizadores nasales, aerosoles, ampollas, soluciones, zumos, suspensiones, soluciones de infusión o soluciones de inyección, etc.

Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la divulgación y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos se administran oral y/o parenteralmente, en particular intravenosamente.

Para esto, los compuestos de acuerdo con la invención están preferentemente presentes en composiciones farmacéuticas en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos resistentes a jugo gástrico, comprimidos recubiertos en película, comprimidos en capa, formulaciones de liberación sostenida para administración oral, formulaciones de depósito, gránulos, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, cápsulas resistentes a jugo gástrico, polvos, formulaciones microcristalinas, polvos en polvo, gotas, ampollas, soluciones, suspensiones, soluciones de infusión o soluciones de inyección.

Los compuestos de acuerdo con la divulgación pueden administrarse en una composición farmacéutica que puede comprender diversos materiales vehículos orgánicos o inorgánicos y/o materiales auxiliares tales como se usan convencionalmente para fines farmacéuticos, en particular para formulaciones de medicamentos sólidos, tales como, por ejemplo, excipientes (tales como sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato cálcico, carbonatos cálcicos), aglutinantes (tales como celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa, almidón), agentes desintegrantes (tales como almidón, almidón hidrolizado, carboximetilcelulosa, sal cálcica de carboximetilcelulosa, hidroxipropil-almidón, almidón de glicol sódico, bicarbonato sódico, fosfato cálcico, citrato cálcico), lubricantes y agentes de deslizamiento (tales como estearato magnésico, talco, lauril sulfato sódico), un agente saborizante (tal como ácido cítrico, mentol, glicina, polvo de naranja), conservantes (tales como benzoato sódico, bisulfito sódico, metilparabeno, propilparabeno), estabilizantes (tales como ácido cítrico, citrato sódico, ácido acético y ácidos multicarboxílicos de la serie Titriplex, tales como por ejemplo ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA)), agentes de suspensión (tales como metilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato de aluminio), agentes dispersantes, diluyentes (tales como agua, disolventes orgánicos), cera de abejas, mantequilla de cacao, polietilenglicol, petrolato blanco, etc.).

Formulaciones de medicamento líquidas, tales como soluciones, suspensiones y geles, que convencionalmente contienen un vehículo líquido, tal como agua y/o disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables. Tales formulaciones líquidas pueden contener también adicionalmente agentes de ajuste de pH, emulsionantes o agentes dispersantes, agentes tamponantes, conservantes, agentes humectantes, agentes gelificantes (por ejemplo metilcelulosa), agentes colorantes y/o sustancias aromáticas. Las composiciones pueden ser isotónicas, es decir pueden tener la misma presión osmótica que la sangre. La isotonicidad de la composición puede ajustarse usando cloruro sódico u otros agentes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, dextrosa, maltosa, ácido bórico, tartrato sódico, propilenglicol u otras sustancias inorgánicas u orgánicas solubles. La viscosidad de las composiciones líquidas puede ajustarse usando un agente espesante farmacéuticamente aceptable, tal como metilcelulosa. Otros agentes espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferida del agente espesante dependerá del agente elegido. Los conservantes farmacéuticamente aceptables pueden usarse para aumentar la vida de la composición líquida. El alcohol bencílico puede ser adecuado, aunque puede usarse igualmente un gran número de conservantes, incluyendo, por ejemplo, parabeno, timerosal, clorobutanol o cloruro de benzalconio.

El compuesto activo puede administrarse, por ejemplo, con una dosis unitaria de 0,001 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, por ejemplo hasta 1 a 4 veces al día. Sin embargo, la dosificación puede aumentarse o reducirse, dependiendo de la edad, el peso, la condición del paciente, la gravedad de la enfermedad o la naturaleza de la administración.

Una realización preferida se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la divulgación y de las composiciones de acuerdo con la invención que comprenden los compuestos de acuerdo con la invención y de las preparaciones de combinación de acuerdo con la invención que comprenden los compuestos y las composiciones de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para administración oral o parenteral.

La invención se ilustra con más detalle por los siguientes ejemplos. Los ejemplos se dan meramente a modo de ejemplo y el experto en la materia está en una posición para extender los ejemplos específicos a compuestos adicionales reivindicados.

Ejemplos

ESTUDIOS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Se usaron los siguientes materiales:

5

Reactivos	N.º de lote	Comentarios
MDCK-FPN-HaloTag clon 7		
Solución madre de Hecpídina 100 μM en agua	Lote n.º 571007	Peptides International
Ligando HaloTag®TMR	Lote n.º 257780	Promega, n.º de cat. G8251
Formador de imágenes de placa confocal Opera		PerkinElmer
Placas de vehículos Perkin Elmer 384 Cell		n.º de cat. 6007430
Paraformaldehído	Lote n.º 080416	Electron Microscopy Sciences cat. 15710-S
Draq5		Biostatus, n.º cat.: DR51000

La acción antagonista de hepcidina de los compuestos de sulfonaminoquinolina de la presente invención se determinó por medio del "ensayo de internalización de ferroportina" descrito en lo siguiente.

10 Principio del "ensayo de internalización de ferroportina"

Los compuestos orgánicos de bajo peso molecular contrarrestan las acciones biológicas de hepcidina en su receptor, el exportador de hierro ferroportina (Fpn), se identificaron en base a su capacidad para inhibir la internalización inducida por hepcidina de Fpn en células vivas. Para este fin, se produjo una línea celular estable (riñón canino Madin-Darby, MDCK) que expresa constitutivamente ferroportina humana fusionada recombinantemente en su C terminal con una proteína indicadora fluorescente (HaloTag®, Promega Corp.). La internalización de Fpn se monitorizó marcando estas células con ligandos fluorescentes (HaloTag®-TMR, tetrametilrodamina) que se unen covalentemente en el gen indicador HaloTag fusionado con la Fpn. La formación de imagen por microscopio de fluorescencia confocal mostró una localización en la superficie celular de Fpn en ausencia de hepcidina y la ausencia de tinción de Fpn de superficie en presencia de hepcidina. Los algoritmos de análisis de imagen optimizados se usaron para cerciorar la superficie celular y para cuantificar la fluorescencia de membrana correspondiente asociada a la proteína de fusión Fpn-HaloTag. Este ensayo permite un análisis cuantitativo basado en imágenes para evaluar rápidamente compuestos que pueden bloquear la internalización de Fpn inducida por hepcidina. Este ensayo es un pendiente *in vitro* directo del mecanismo de acción *in vivo* propuesto para candidatos de medicamentos y es adecuado por lo tanto como un ensayo inicial con un alto rendimiento para identificar compuestos que contrarrestan la acción de hepcidina en su receptor ferroportina.

30 Procedimiento de ensayo detallado

- Se transinocularon 7.500 células por pocillo (MDCK-FPN-HaloTag) en 50 μl de medio DMEM (Medio de Eagle modificado de Dulbecco con 10 % de suero bovino fetal (FBS), que contenía un 1 % de penicilina, 1 % de estreptomycin y 450 $\mu\text{g/ml}$ de G-41 8) en placas de microtitulación con 384 pocillos (placas vehículo 384 Cell, Perkin Elmer, n.º de Cat. 6007430), seguido de incubación durante toda la noche a 37 °C/5 % de CO_2 .
- El volumen del medio se redujo a 10 μl y se añadieron 10 μl de 5 μl de ligandos HaloTag-TMR (Promega, n.º de cat. 8251) en medio DMEM para teñir la proteína de fusión Fpn-HaloTag.
- 15 min de incubación a 37 °C/5 % de CO_2
- El ligando HaloTag-TMR se retiró y las células se lavaron con medio DMEM fresco y el volumen se redujo a 20 μl de medio DMEM.
- Se añadieron 3 μl por pocillo de una solución del compuesto de ensayo (disuelto en DMSO) (volumen final de 10 μl).
- Se añadieron 7 μl de Hecpídina 3 μM (Peptides International, n.º de cat. PLP-4392-s, solución madre 100 μM diluida en agua en medio DMEM) por pocillo hasta una concentración final de hepcidina de 100 nM.
- Las células se incubaron durante toda la noche a 37 °C/5 % de CO_2 .
- Las células se fijaron añadiendo paraformaldehído (PFA, Electron Microscopy Sciences, n.º de cat. 1 571 0-S) directamente a las células hasta una concentración final del 4 %, seguido de incubación a temperatura ambiente durante 15 - 20 minutos.
- La solución de PFA se retiró y las células se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), en cada caso quedando 30 μl en la placa.
- Se añadieron 20 μl de Draq5 (Biostatus, n.º de cat. DR 51000) hasta una concentración final de 2,5 μM

para teñir los núcleos celulares y las placas se sellaron con un sello de placa de aluminio.

- Las placas se analizaron con el Formador de Imágenes de Placa Opera (Formador de imágenes de placa confocal Opera, Perkin Elmer) con 7 imágenes por pocillo; 440 ms de tiempo de exposición por imagen, 1 μM de altura de punto focal.

5

Análisis de los datos

- Los algoritmos optimizados se usaron para el análisis de imágenes para cerciorar y cuantificar la fluorescencia asociada a la superficie celular como una medida de la localización en la superficie celular de Fpn-HaloTag.
- La visualización final correspondía al contenido en porcentaje de células que mostraban fluorescencia de membrana: los pocillos tratados con 100 nM de hepcidina dieron los valores más bajos (visualización de control negativo = 0 % de inhibición de la internalización de Fpn) y los pocillos que no se trataron con hepcidina dieron como resultado el máximo porcentaje de contenido de las células con fluorescencia de membrana (visualización de control positivo inhibición del 100 % de la internalización de Fpn).
- En cada placa, el valor medio de los 6 valores de control positivo y 6 negativos se usó para calcular el porcentaje de inhibición de los compuestos ensayados de acuerdo con la siguiente fórmula:

10

15

$$I = 100 \times \frac{R_{neg} - R_{compuesto}}{R_{neg} - R_{pos}}$$

20

donde:

25

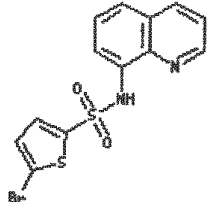
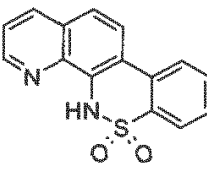
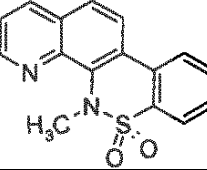
- R_{pos} valor de visualización de control positivo (medio)
- R_{neg} valor de visualización de control negativo (medio)
- $R_{compuesto}$ valor de visualización del compuesto investigado
- I porcentaje de inhibición por el compuesto particular

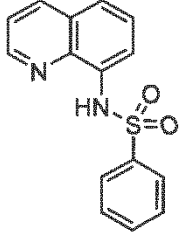
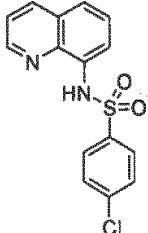
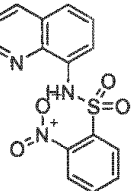
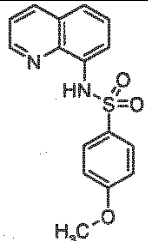
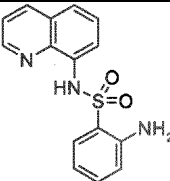
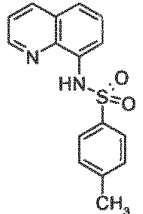
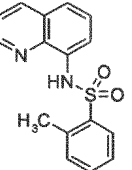
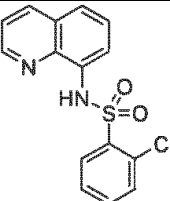
30

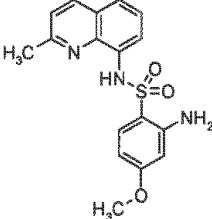
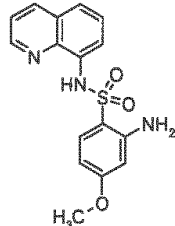
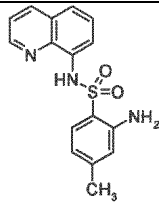
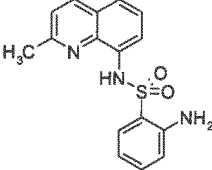
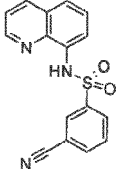
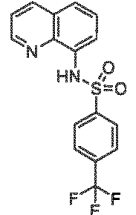
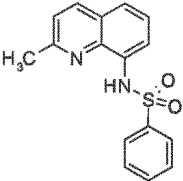
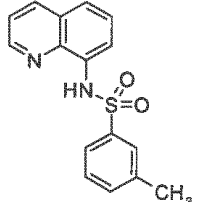
- En estudios de dosis/efecto, se ensayaron series de dilución (11 concentraciones, etapas de dilución 1:2) de los compuestos (intervalo de concentración de 0,04 a 40 μM) y se usaron valores de señal estandarizada de ensayos replicados (media de 6 titulaciones con placas independientes) para ajustar las curvas por un modelo de dosis/efecto convencional robusto con cuatro parámetros (asíntota inferior, asíntota superior, CI_{50} , gradiente).

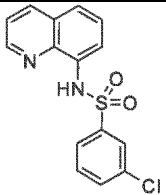
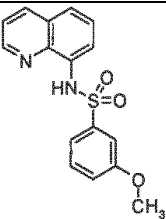
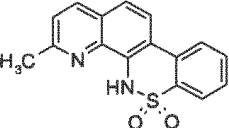
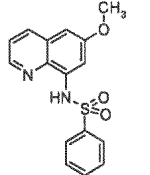
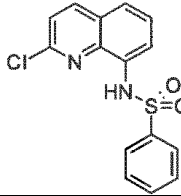
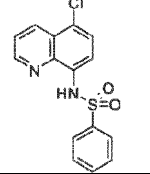
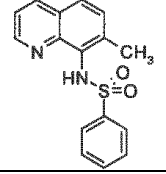
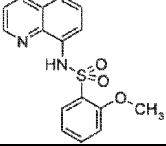
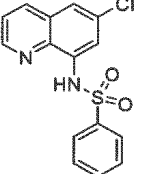
Se obtuvieron los siguientes resultados:

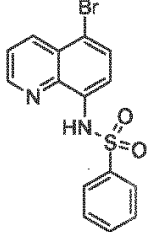
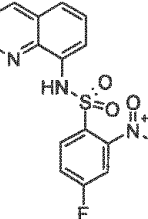
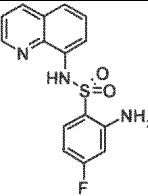
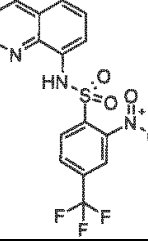
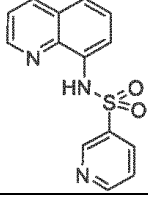
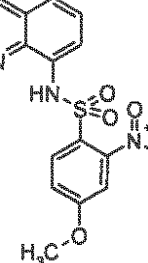
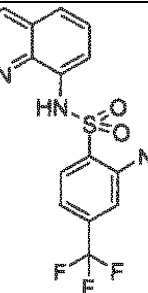
35

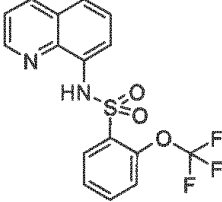
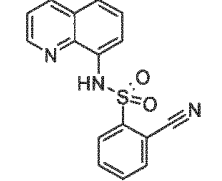
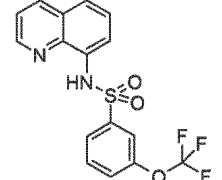
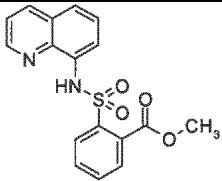
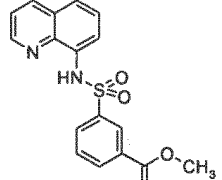
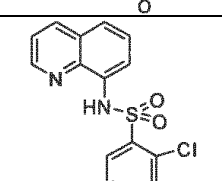
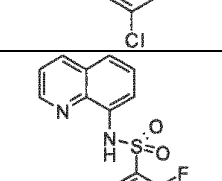
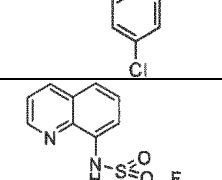
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
1	ácido naftalen-1-il-amida 5-bromo-tiofen-2-sulfónico		6,8
2	6,6-dióxido de 5H-6-Tia-4,5-diaza-criseno		2,9
3	6,6-dióxido de 5-Metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		100

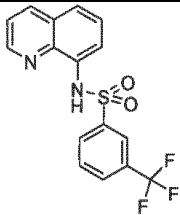
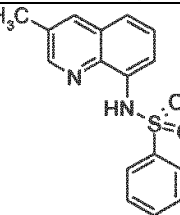
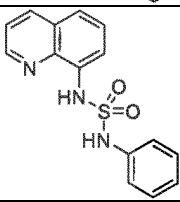
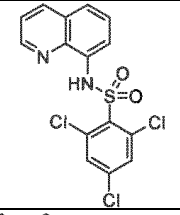
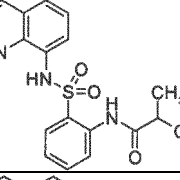
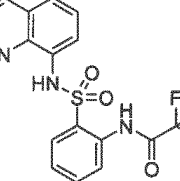
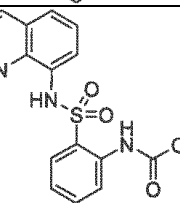
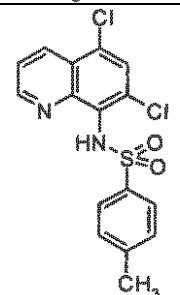
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
4	N-Quinolin-8-il-bencensulfonamida		4,59
5	4-Cloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		3,2
6	2-Nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		2,9
7	4-Metoxi-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		100
8	2-Amino-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		20,8
9	4-Metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		49,9
10	2-Metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		100
11	2-Cloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		8

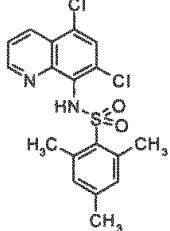
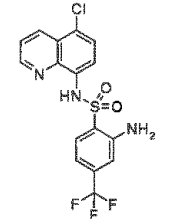
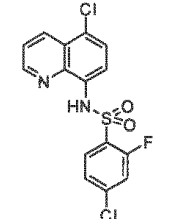
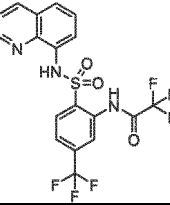
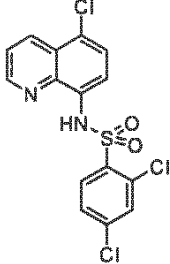
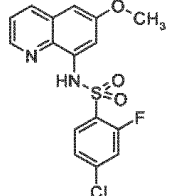
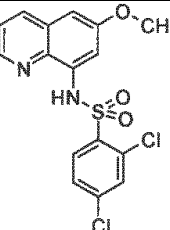
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
12	2-Amino-4-metoxi-N-(2-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
13	2-Amino-4-metoxi-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		100
14	2-Amino-4-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		0,3
15	2-Amino-N-(2-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
16	3-Ciano-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		0,413
17	N-Quinolin-8-il-4-trifluorometil-bencensulfonamida		1
18	N-(2-Metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
19	3-Metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		2,09

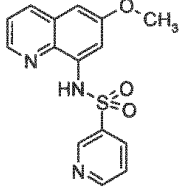
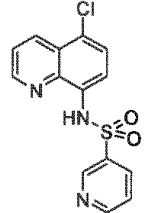
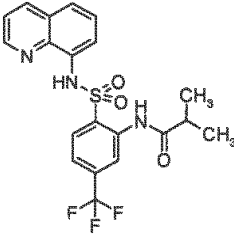
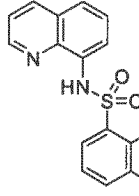
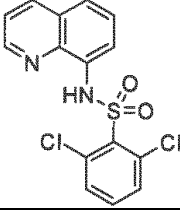
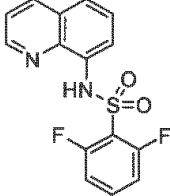
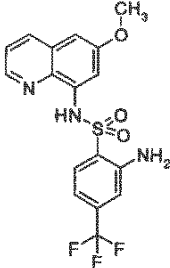
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
20	3-Cloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		0,985
21	3-Metoxi-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		1,5
22	6,6-dióxido de 3-Metil-5 H-6-t ia-4,5-diaza-criseno		100
23	N-(6-Metoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		6,4
24	N-(2-Cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
25	N-(5-Cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		1,67
26	N-(7-Metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
27	2-Metoxi-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		100
28	N-(6-Cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100

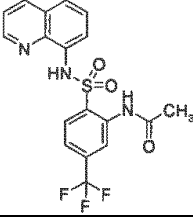
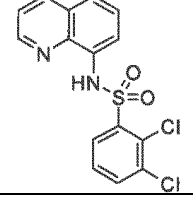
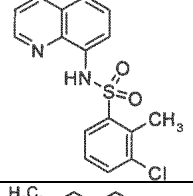
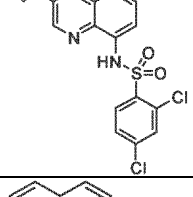
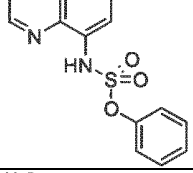
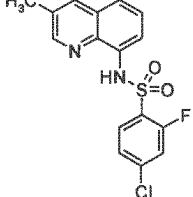
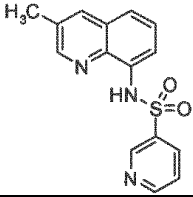
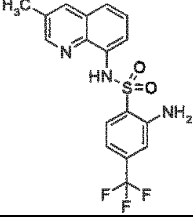
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
29	N-(5-Bromo-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
30	4-Fluoro-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		0,92
31	2-Amino-4-fluoro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		3,94
32	2-Nitro-N-quinolin-8-il-4-trifluorometil-bencensulfonamida		100
33	ácido quinolin-8-ilamida Piridin-3-sulfónico		3,64
34	4-Metoxi-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		1,81
35	2-Amino-N-quinolin-8-il-4-trifluorometil-bencensulfonamida		0,76

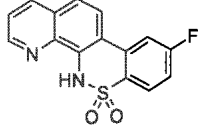
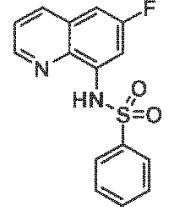
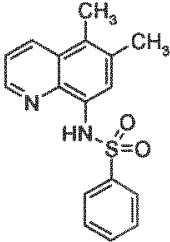
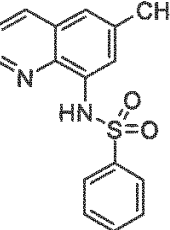
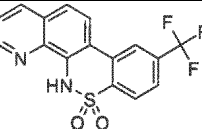
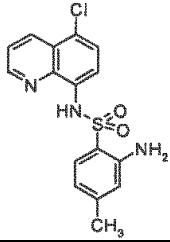
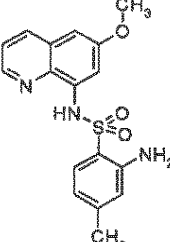
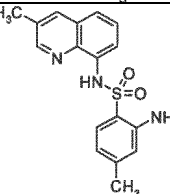
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
36	N-QuinoNn-8-il-2-trifluorometoxi-bencensulfonamida		2,5
37	2-Ciano-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		0,815
38	N-Quinolin-8-il-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida		1,2
39	metil éster del ácido 2-(Quinolin-8-ilsulfamoil)-benzoico		58,1
40	metil éster del ácido 3-(Quinolin-8-ilsulfamoil)-benzoico		1,42
41	2,4-Dicloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		0,989
42	4-Cloro-2-fluoro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		0,873
43	N-Quinolin-8-il-2-trifluorometil-bencensulfonamida		0,419

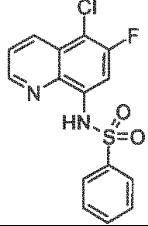
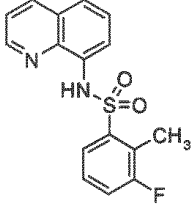
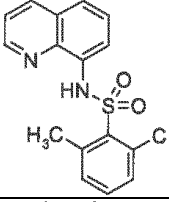
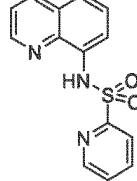
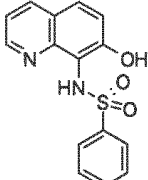
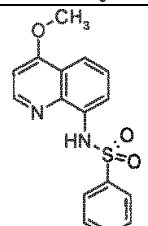
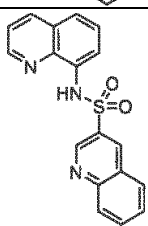
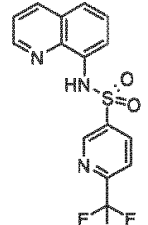
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
44	N-Quinolin-8-il-3-trifluorometil-bencensulfonamida		0,72
45	N-(3-Metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		0,61
46	N-fenil(quinolin-8-ilamino)sulfonamida		2,3
47	2,4,6-Tricloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		0,857
48	N-[2-(Quinolin-8-ilsulfamoil)-fenil]-isobutiramida		24,6
49	2,2,2-Trifluoro-N-[2-(quinolin-8-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida		0,307
50	N-[2-(Quinolin-8-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida		1,37
51	N-(5,7-Dicloro-quinolin-8-il)-4-metil-bencensulfonamida		79

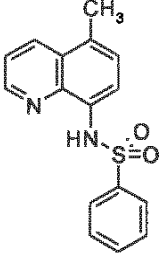
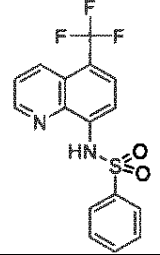
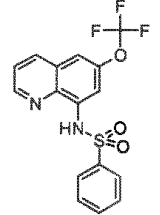
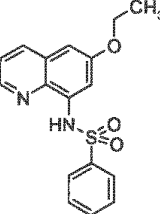
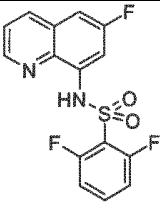
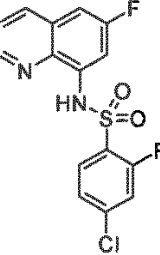
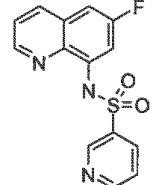
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
52	N-(5,7-Dicloro-quinolin-8-il)-2,4,6-trimetil-bencensulfonamida		100
53	2-Amino-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida		100
54	4-Cloro-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-2-fluoro-bencensulfonamida		1,38
55	2,2,2-Trifluoro-N-[2-(quinolin-8-ilsulfamoil)-5-trifluorometilfenil]-acetamida		25
56	2,4-Dicloro-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
57	4-Cloro-2-fluoro-N-(6-metoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		1,75
58	2,4-Dicloro-N-(6-metoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100

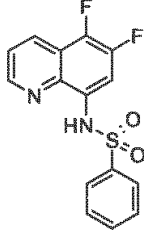
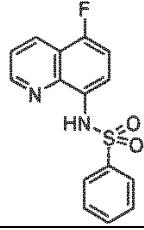
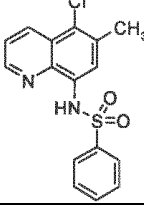
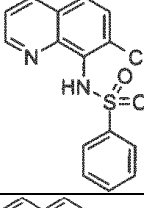
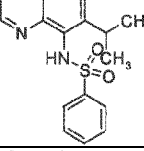
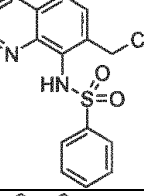
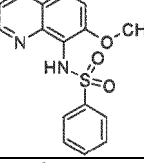
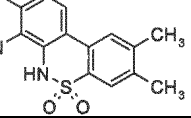
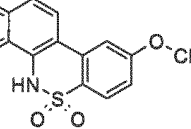
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / Cl_{50} μM
59	ácido (6-metoxi-quinolin-8- il)-amida Piridin-3-sulfónico		2,8
60	ácido (5-cloro-quinolin-8- il)-amida Piridin-3-sulfónico		1,78
61	N-[2-(Quinolin-8-ilsulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-isobutiramida		10
62	3-Cloro-2-fluoro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		1,71
63	2,6-Dicloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		100
64	2,6-Difluoro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		1,14
65	2-Amino-N-(6-metoxi-quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida		1

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / Cl_{50} μM
66	N-[2-(Quinolin-8-ilsulfamoil)-5-trifluorometilfenil]-acetamida		100
67	2,3-Dicloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		7,09
68	3-Cloro-2-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		4
69	2,4-Dicloro-N-(3-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
70	fenil éster del ácido Quinolin-8-il-sulfámico		3,25
71	4-Cloro-2-fluoro-N-(3-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		1,3
72	ácido (3-metil-quinolin-8-il)-amida Piridin-3-sulfónico		1,39
73	2-Amino-N-(3-metil-quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida		3

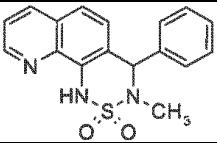
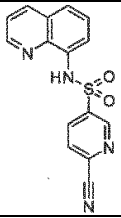
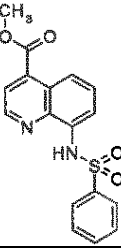
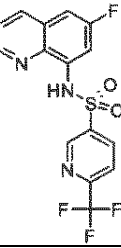
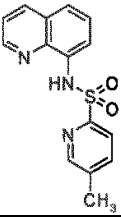
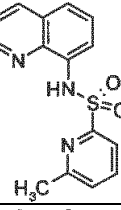
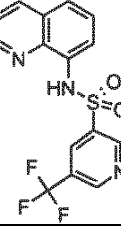
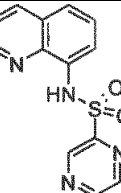
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / Cl_{50} μM
74	6,6-dióxido de 9-Fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		1,56
75	N-(6-Fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		0,78
76	N-(5,6-Dimetil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
77	N-(6-Metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		2,18
78	6,6-dióxido de 9-Trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		0,13
79	2-Amino-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4-metil-bencensulfonamida		1,22
80	2-Amino-N-(6-metoxi-quinolin-8-il)-4-metil-bencensulfonamida		0,585
81	2-Amino-4-metil-N-(3-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100

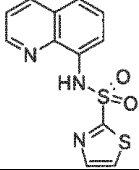
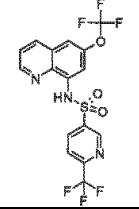
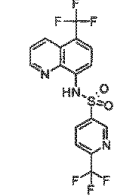
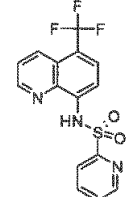
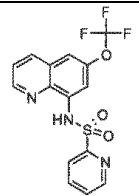
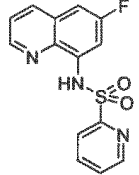
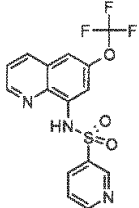
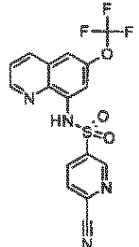
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
82	N-(5-Cloro-6-fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		1,5
83	3-Fluoro-2-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		1,5
84	2-Cloro-6-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida		100
85	ácido quinolin-8-ilamida Piridin-2-sulfónico		1,89
86	N-(7-Hidroxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
87	N-(4-Metoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
88	ácido quinolin-8-ilamida Quinolin-3-sulfónico		2,06
89	ácido quinolin-8-ilamida 6-Trifluorometilpiridin-3-sulfónico		3,69

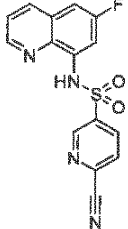
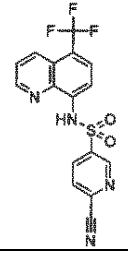
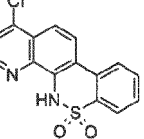
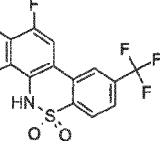
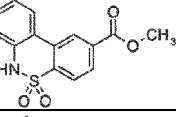
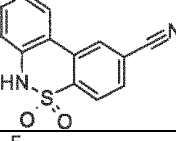
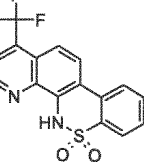
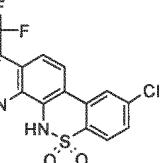
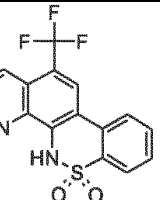
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / Cl_{50} μM
90	N-(5-Metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		1,1
91	N-(5-Trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		1,05
92	N-(6-Trifluorometoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		9
93	N-(6-Etoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
94	2,6-Difluoro-N-(6-fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		1
95	4-Cloro-2-fluoro-N-(6-fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		0,69
96	Piridin-3-sulfónico ácido (6-fluoro-quinolin-8-il)-amida		5,87

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
97	N-(5,6-Difluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		8
98	N-(5-Fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		0,988
99	N-(5-Cloro-6-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
100	N-(7-Cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
101	N-(7-Isopropil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
102	N-(7-Etil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
103	N-(7-Metoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		100
104	6,6-dióxido de 8,9-Dimetil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		4,02
105	6,6-dióxido de 9-Metoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		1,58

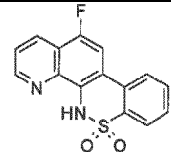
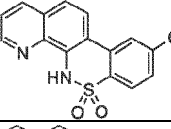
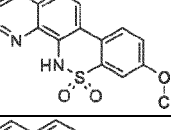
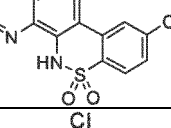
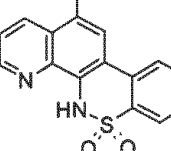
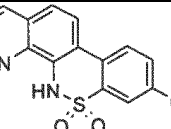
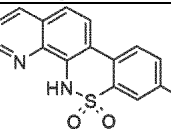
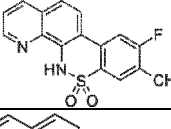
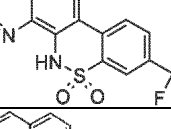
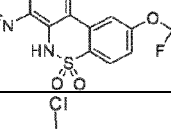
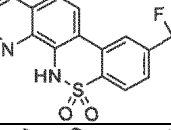
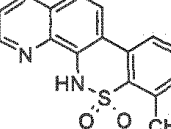
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / Cl_{50} μM
106	6,6-dióxido de 11-Metoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		100
107	6,6-dióxido de 12-Metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		0,599
108	6,6-dióxido de 12-Metoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		0,99
109	6,6-dióxido de 1-Metoxi-9-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		0,979
110	N-(3-cloro-2-metilfenil)[(6-metoxiquinolin-8-il)amino]sulfonamida		100
111	N-(3-cloro-2-metilfenil)[(5-cloroquinolin-8-il)amino]sulfonamida		100
112	N-(2,6-difluorofenil)[(6-metoxiquinolin-8-il)amino]sulfonamida		100
113	3,3-dióxido de 2-Fenil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		0,46
114	3,3-dióxido de 1,4-Dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		39,5

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
115	3,3-dióxido de 2-Metil-1-fenil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		0,87
116	ácido quinolin-8-ilamida 6-Ciano-piridin-3-sulfónico		4,26
225	8-Bencensulfonilamino-quinoline-4-carboxylic ácido metil éster		50
226	ácido (6- fluoro-quinolin-8-il)-amida 6-Trifluorometil-piridin-3-sulfónico		25
227	ácido quinolin-8-ilamida 5-Metil-piridin-2-sulfónico		0,38
228	ácido quinolin-8-ilamida 6-Metil-piridin-2-sulfónico		15,4
229	ácido quinolin-8-ilamida 5-Trifluorometil-piridin-3-sulfónico		3,98
230	ácido quinolin-8-ilamida Pirazin-2-sulfónico		1,91

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
231	ácido quinolin-8-ilamida Tiazol-2-sulfónico		4,58
232	ácido (6-trifluorometoxi-quinolin-8-il)-amida 6-Trifluorometil-piridin-3-sulfónico		12,5
233	ácido (5- trifluorometil-quinolin-8-il)-amida 6-Trifluorometil-piridin-3-sulfónico		25
234	ácido (5-trifluorometil-quinolin-8-il)-amida Piridin-2-sulfónico		0,46
235	ácido (6-trifluorometoxi-quinolin-8-il)-amida Piridin-2-sulfónico		1,09
236	ácido (6-fluoro-quinolin-8-il)-amida Piridin-2-sulfónico		2,37
237	ácido (6-trifluorometoxi-quinolin-8-il)-amida Piridin-3-sulfónico		3,84
238	ácido (6-trifluorometoxi-quinolin-8-il)-amida 6-Ciano-piridin-3-sulfónico		2,11

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
239	ácido (6-fluoro-quinolin-8-il)-amida 6-Ciano-piridin-3-sulfónico		3,75
240	ácido (5-trifluorometil-quinolin-8-il)-amida 6-Ciano-piridin-3-sulfónico		2,6
305	6,6-dióxido de 1-Cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		12,5
306	6,6-dióxido de 12-Fluoro-9-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		4,19
307	metil éster del ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico		4,18
308	6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carbonitrilo		2,83
309	6,6-dióxido de 1-Trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		25
310	6,6-dióxido de 9-Cloro-1-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		25
311	6,6-dióxido de 12-Trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		14,1

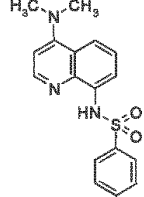
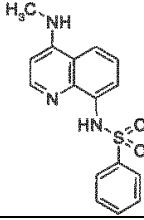
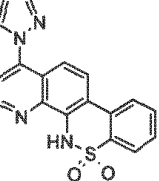
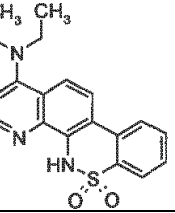
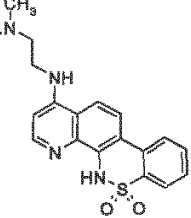
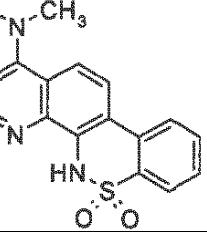
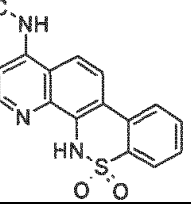
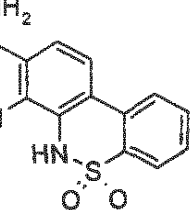
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
312	6,6-dióxido de 9-Cloro-12-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		8,51
313	6,6-dióxido de 3-Cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		25
314	6,6-dióxido de 8,12-Dicloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		25
315	6,6-dióxido de 12-Cloro-8,9-difluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		25
316	9-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6H-tia-4,5-diaza-crisen-12-carbonitrilo		25
317	6,6-dióxido de 3,9-Dicloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		25
318	12,12-dióxido de 11H-12-Tia-1,10,11-triaza-criseno		6,15
319	metil éster del ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6H-tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico		2,94
321	6,6-dióxido de 12-Cloro-9-metanesulfonyl-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		25
323	6,6-dióxido de 11-Fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		3,57

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
324	6,6-dióxido de 12-Fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		1,39
325	6,6-dióxido de 9-Cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		0,77
326	6,6-dióxido de 8-Metoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		2,11
327	6,6-dióxido de 9-Metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		3,2
328	6,6-dióxido de 12-Cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		0,32
329	6,6-dióxido de 8-Metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		0,36
330	6,6-dióxido de 8-Fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		1,62
331	6,6-dióxido de 9-Fluoro-8-metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		3,24
332	6,6-dióxido de 8-Trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		2,34
333	6,6-dióxido de 9-Trifluorometoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		1,17
334	6,6-dióxido de 12-Cloro-9-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		6,25
335	6,6-dióxido de 7-Metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		3,88

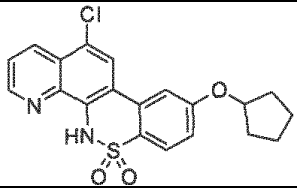
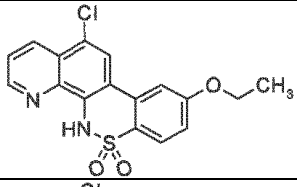
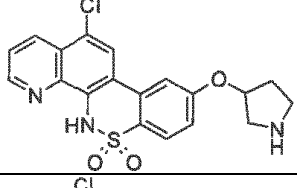
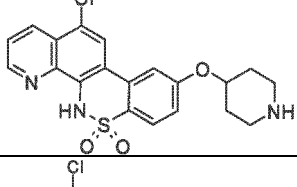
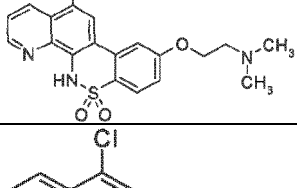
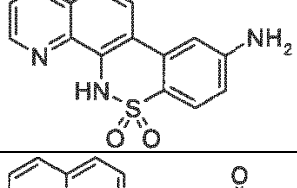
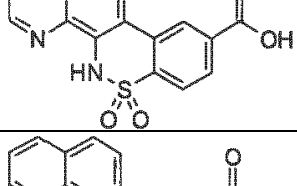
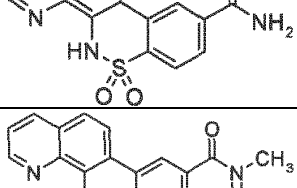
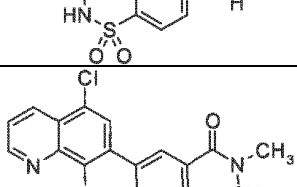
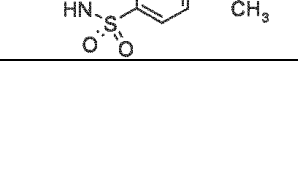
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
382	3,3-dióxido de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		0,34
383	3,3-dióxido de 2-Metil-p-tolil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		0,6
384	3,3-dióxido de 1-(2-Metoxi-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		1,87
385	3,3-dióxido de 2-Metil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		1,37
386	3,3-dióxido de 2-Metil-1-(6-trifluorometil-pindin-3-il)-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		0,96
387	3,3-dióxido de 1-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		1,6
388	3,3-dióxido de 1-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		1,57
389	3,3-dióxido de 1-(3-Fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		0,72
390	3,3-dióxido de 1-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		2,24
391	3,3-dióxido de 1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		3,7
392	3,3-dióxido de 1-(3,4-Difluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		0,25
393	3,3-dióxido de 2-Metil-1-(4-trifluorometoxifenil)-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		1,15

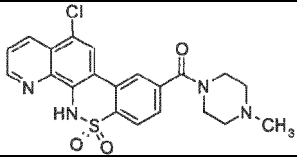
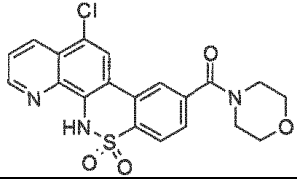
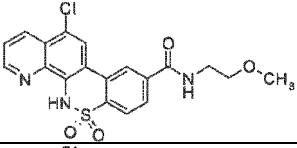
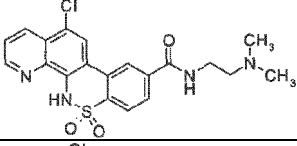
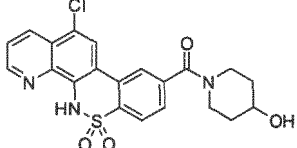
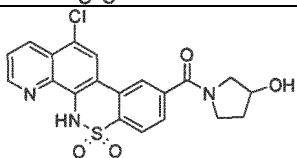
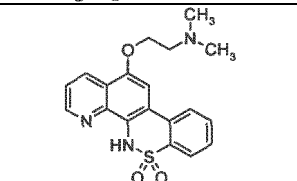
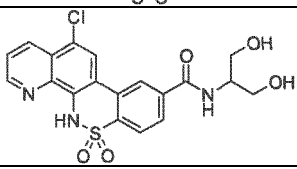
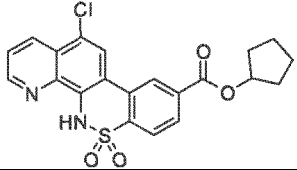
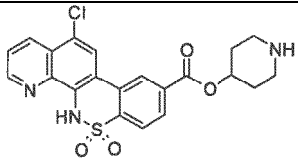
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
394	3,3-dióxido de 1-(2,4-Dimetoxifenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		1,07
395	3,3-dióxido de 1-(4-Fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		1,5
396	3,3-dióxido de 1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		1,48
398	3,3-dióxido de 1-(4-Fluoro-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		2,78
399	3,3-dióxido de 9-Bromo-1-(4-fluorofenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		25
401	3,3-dióxido de 9-Cloro-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		12,5
402	1-[1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ*6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-9-il]-etanol		0,25
403	1-[1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ*6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-9-il]-etanol		2,37
405	3,3-dióxido de 2-Metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		6,5
407	3,3-dióxido de 1-Metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		25
412	3,3-dióxido de 1-Etil-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		2,22
413	3,3-dióxido de 1,2-Dimetil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		4,69

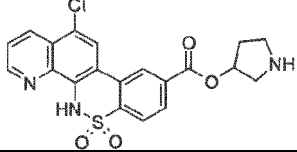
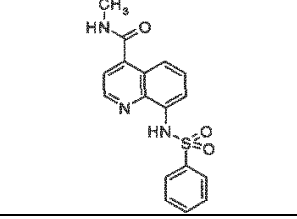
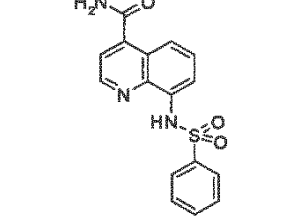
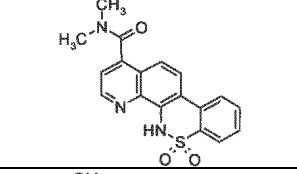
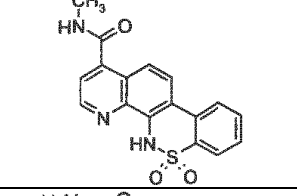
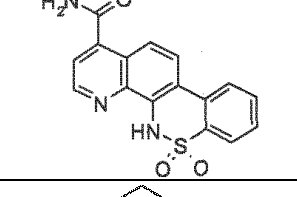
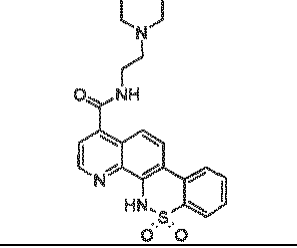
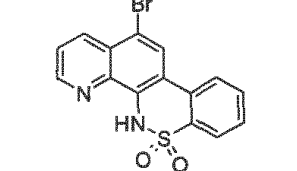
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
416	{2-[1-(4-Fluoro-fenil)-3,3-dioxo-3,4-dihidro-1H-3 λ *6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-2-il]-etil}-dimetil-amina		25
424	ácido 2-Fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3 λ *6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzoico		5,43
425	N'-[2-Fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3 λ *6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-bencil]-N,N-dimetiletan-1,2-diamina		7,41
426	[2-Fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3 λ *6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-bencil]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina		8,56
427	3,3-dióxido de 1-(4-Fluoro-3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno		4,49
428	[2-Fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3 λ *6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		2,62
429	N-(2-Dimetilaminoetil)-2-fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3 λ *6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzamida		7,46
490	N-[4-(2-Dimetilamino-etilamino)-quinolin-8-il]-bencensulfonamida		25
491	N-(4-Dietilamino-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		25

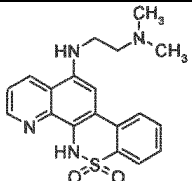
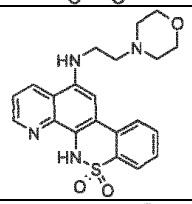
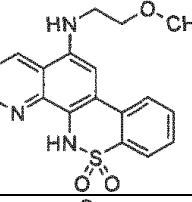
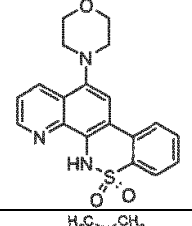
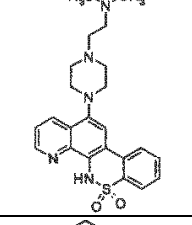
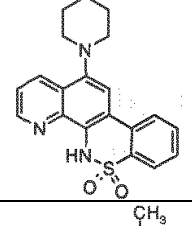
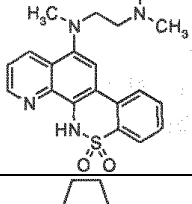
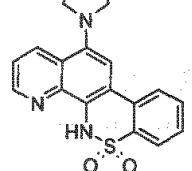
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / Cl_{50} μM
492	N-(4-Dimetilamino-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		25
493	N-(4-Metilamino-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		25
494	6,6- dióxido de 1-Pirazol-1-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		3,53
495	(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-il)-dietilamina		25
496	N'-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-il)-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina		25
497	(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-il)-dimetil-amina		25
498	(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-il)-metilamina		25
499	6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-ilamine		25

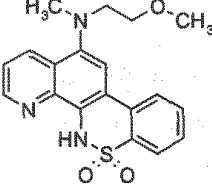
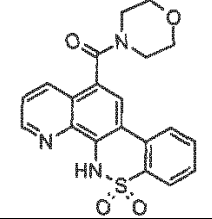
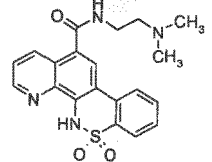
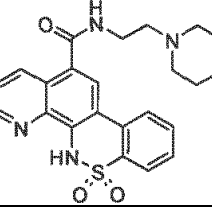
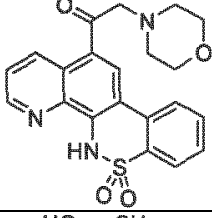
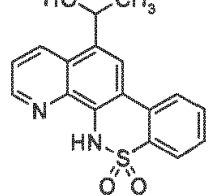
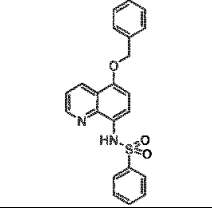
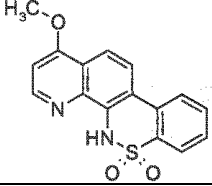
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / Cl_{50} μM
502	(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-dimetilamina		0,91
504	1-(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-piperidin-4-ol		1,1
505	(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-dietyl-amina		2,19
506	1-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-pirrolidin-3-ol		2,01
507	(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-(2-metoxi-etil)-amina		1,98
508	6,6-dióxido de 12-Cloro-9-(4-metil-piperazin-1-il)-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		ND
509	6,6-dióxido de 12-Cloro-9-morfolin-4-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		1,62
510	6,6-dióxido de 12-Cloro-9-piperidin-1-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		ND
511	(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina		0,62
512	2-(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-ilamino)-propan-1,3-diol		13,4

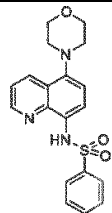
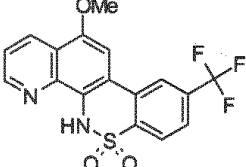
Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / Cl_{50} μM
514	6,6-dióxido de 12-Cloro-9-ciclopentiloxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		0,42
515	6,6-dióxido de 12-Cloro-9-etoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		25
516	6,6-dióxido de 12-Cloro-9-(pirrolidin-3-iloxi)-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		ND
517	6,6-dióxido de 12-Cloro-9-(pipendin-4-iloxi)-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		ND
518	[2-(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-iloxi)-etil]-dimetilamina		ND
519	12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-ilamina		3,57
520	ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico		25
521	amida de ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico		25
522	metilamida de ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico		13,2
525	dimetilamida de ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico		4,06

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
526	(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diazacrisen-9-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona		ND
527	(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diazacrisen-9-il)-morfolin-4-il-metanona		2,74
528	ácido (2-metoxi-etil)-amida 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diazacrisen-9-carboxílico		3,9
529	ácido (2-dimetilamino-etil)-amida 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diazacrisen-9-carboxílico		ND
530	(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diazacrisen-9-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona		25
531	(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diazacrisen-9-il)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona		15
562	[2-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diazacrisen-12-iloxi)-etil]-dimetilamina		2,76
532	ácido (2-hidroxi-1- hidroximetil-etil)-amida 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diazacrisen-9-carboxílico		25
533	ciclopentil éster de ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diazacrisen-9-carboxílico		0,99
536	piperidin-4-il éster de ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5- diazacrisen-9-carboxílico		25

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
537	pirrolidin-3-il éster del ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico		25
538	metilamida de ácido 8-Bencensulfonilamino-quinolin-4-carboxílico		6,24
539	amida de ácido 8-Bencensulfonilamino-quinolin-4-carboxílico		10,4
541	dimetilamida de ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico		21
542	metilamida de ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico		4,77
543	amida de ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico		25
544	(2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ^6 -tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico		2
545	6,6-dióxido de 12-Bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		12,6

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
546	N'-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina		9,98
547	(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina		22
548	(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-(2-metoxi-etil)-amina		2,83
549	6,6-dióxido de 12-Morfolin-4-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		1,14
550	{2-[4-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-piperazin-1-il]-etil}-dimetil-amina		25
551	6,6-dióxido de 12-Piperidin-1-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		1,56
552	N-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-N,N',N'-trimetil-etan-1,2-diamina		5
553	6,6-dióxido de 12-Pirrolidin-1-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		4,36

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / Cl_{50} μM
554	(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-(2-metoxi-etil)-metilamina		0,55
555	(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-morfolin-4-il-metanona		25
556	ácido (2-dimetilamino-etil)-amida 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-carboxílico		25
557	ácido (2-piperidin-1-il-etil)-amida 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-carboxílico		25
560	1-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-2-morfolin-4-il-etanona		ND
561	1-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-etanol		25
568	N-(5-Benciloxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		25
572	6,6-dióxido de 1-Metoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		100

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Ferroportina / CI_{50} μM
584	N-(5-Morfolin-4-il-quinolin-8-il)-bencensulfonamida		25
589	6,6-dióxido de 12-Metoxi-9-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno		0,96

I. Purificación por medio de HPLC preparativa y cromatografía en columna

- 5 Los siguientes ejemplos de preparación se llevaron a cabo de acuerdo con los procesos de preparación de acuerdo con la invención opcionalmente con posterior purificación por medio de HPLC preparativa y/o por medio de cromatografía en columna en las siguientes condiciones:

I.I HPLC preparativa (condiciones ácidas):

Columna: Waters SunFire Prep C18 OBD (5 μm 19 x 100 mm)
 Caudal: 26 ml/min
 Disolvente A: TFA al 0,1 % / agua
 Disolvente B: TFA al 0,1 % / acetonitrilo
 Volumen de inyección: 100 μl
 Temperatura de la columna: Temperatura ambiente
 Detección: Dirigido a masa

- 10 Eluyente:
 0 min a 1 min, 90 % de disolvente A + 10 % de disolvente B;
 1 minuto a 7,5 min, gradiente constante desde el 90 % de disolvente A + 10 % de disolvente B al 100 % de disolvente B;
 7,5 min a 9 min, 100 % de disolvente B;
 15 9 min a 9,1 min, gradiente constante desde el 100 % de disolvente B al 90 % de disolvente A + 10 % de disolvente B;
 9,1 min a 10 min, 90 % de disolvente A + 10 % de disolvente B.

- 20 Espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Waters Micromass Platform LCZ
 Módulo de suministro de disolvente Waters 600
 Bombas auxiliares Waters 515
 Detector UV Waters 2487
 Automuestreador y colector de fracción Gilson 215

25 **A) HPLC preparativa - Condiciones ácidas 1**

- Columna: Waters SunFire Prep C18 OBD (5 μm 19 x 100 mm)
 Caudal: 20 ml/min
 Disolvente A: ácido fórmico al 0,1 % / acetonitrilo
 30 Disolvente B: ácido fórmico al 0,1 % / agua
 Volumen de inyección: 1000 μl
 Temperatura de la columna: Temperatura ambiente
 Detección: UV @ 215 nm

- 35 Eluyente: 0 min a 2 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 2 min a 2,5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 90 % de disolvente A + 10 % de disolvente B; 2,5 min a 14,5 min, gradiente constante del 90 % de disolvente A + 10 % de disolvente B a 0 % de disolvente A + 100 % de disolvente B; 14,5 min a 16,5 min, 100 % de disolvente B; 16,6 min a 17 min, constante gradiente del 100 % de disolvente B al 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 17 min a 19 min, 95 % de disolvente A + 5 %

de disolvente B.

Espectrómetro de masas de cuadrípulo sencillo Waters Micromass Platform LCZ

Módulo de suministro de disolvente Waters 600

5 Bombas auxiliares Waters 515

Detector UV Waters 2487

Automuestreador y colector de fracción Gilson 215

B) HPLC preparativa - Condiciones ácidas 2

10

Columna: Waters SunFire Prep C18 OBD (5 µm 19 x 100 mm)

Caudal: 15 ml/min

Disolvente A: ácido fórmico al 0,1 % / agua

Disolvente B: ácido fórmico al 0,1 % / acetonitrilo

15

Volumen de inyección: 1000 µl

Temperatura de la columna: Temperatura ambiente

Detección: Dirigido a masa

20

Eluyente: 0 min 85 % de disolvente A + 15 % de disolvente B, gradiente constante de 0 min a 8 min a 60 % de disolvente A + 40 % de disolvente B; 8 min a 9 min, gradiente al 100 % de disolvente B; 9 min a 11 min al 100 % de disolvente B; 11,1 min a 11,3 min, gradiente constante al 15 % de disolvente B + 85 % de disolvente A.

Espectrómetro de masas de cuadrípulo sencillo Waters Micromass Platform LCZ

25

Módulo de suministro de disolvente Waters 600

Bombas auxiliares Waters 515

Detector UV Waters 2487

Automuestreador y colector de fracción Gilson 215

30

I.II HPLC preparativa (condiciones neutras):

Columna: SunFire C18 100mm x 19 mm, 5 µm (con una columna de guardia Sunfire)

Caudal: 20 ml/min

Disolvente A: Agua

Disolvente B: Acetonitrilo

Detección: Dirigido a UV 215 y 254 nm

Eluyente:

0 min, 40 % de disolvente B + 60 % de disolvente A;

0,1 min a 10 min gradiente constante al 100 % de disolvente B + 0 % de disolvente A, 10 min a 10,5 min

35

100 % de disolvente B + 0 % de disolvente A;

10,5 min a 10,6 min 40 % de disolvente B + 60 % de disolvente A.

I.III HPLC preparativa (condiciones básicas):

Columna: XBridge Prep C18 OBD (5 µm 19 x 100 mm)

Caudal: 20 ml/min

Disolvente A: Agua + hidróxido amónico al 0,2 %

Disolvente B: Acetonitrilo + hidróxido amónico al 0,2 %

Volumen de inyección: 1000 µl

Temperatura de la columna: Temperatura ambiente

Detección: Dirigido a UV

40

Eluyente:

0 min a 2 min, 5 % de disolvente B + 95 % de disolvente A;

2 min a 2,5 min gradiente constante al 10 % de disolvente B + 90 % de disolvente A, 2,5 min a 14,5 min

45

gradiente constante al 100 % de disolvente B;

14,5 min a 16,5 min 100 % de disolvente B;

16,5 a 16,7 min gradiente constante a 5 % B + 95 % A;

16,7 min a 17,2 min 5 % de disolvente B + 95 % de disolvente A.

Módulos Gilson de HPLC semi-prep con detector UV 119 y Software de control Unipoint 5.11

I.IV Cromatografía en columna:

5 La cromatografía en gel de sílice ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice de malla 230-400 o en cartuchos de sílice pre-envasados.

II. HPLC-EM analítica**II.I Método A**

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 100 mm, columna 3 μ m)
 Caudal: 0,6 ml/min
 Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % / agua
 Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 % / acetonitrilo
 Volumen de inyección: 3 μ l
 Temperatura de la columna: 40 °C
 Longitud de onda de detección UV: 215 nm

10

Eluyente:

0 min a 5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B al 100 % de disolvente B;

15

5 min a 5,4 min, 100 % de disolvente B;

5,4 min a 5,42 min, gradiente constante del 100 % de disolvente B al 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B;

5,42 min a 7,00 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B

20

II.II Método B

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 50 mm, 3 μ m)
 Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % / agua
 Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 % / acetonitrilo
 Caudal: 1 ml/min
 Volumen de inyección: 3 μ l
 Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente:

0 a 2,5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B;

25

2,5 min a 2,7 min, 100 % de disolvente B;

2,71 a 3,0 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

II.III Método C

Columna: Waters Atlantis dC18 (50 mm x 30 mm, columna 3 μ m)
 Caudal: 1,2 ml/min
 Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % / agua
 Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 % / acetonitrilo
 Volumen de inyección: 5 μ l
 Longitud de onda de detección UV: 215 nm
 Matriz de detección de diodos UV o UV

Eluyente:

30

0 min a 3,5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B;

3,5 min a 3,8 min, 100 % de disolvente B;

35

3,8 min a 3,9 min, gradiente constante del 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B;

3,9 min a 4,5 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

II.IV Método D

ES 2 623 229 T3

Columna:	Atlantis dC18 (50 mm x 3 mm, columna 3 μ m)
Fase Móvil A:	Ácido fórmico al 0,1 % / agua
Fase Móvil B:	Ácido fórmico al 0,1 % / acetonitrilo
Caudal:	0,8 ml/min
Longitud de onda de detección UV:	Matriz de diodos Spectrum I max (con barrido en la región 210-350 nm)
Velocidad de muestreo:	5
Temperatura de la columna	35 °C
Volumen de inyección:	5 μ l

Eluyente:

- 5 0 min 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B, 0,2 min 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B;
0,2 min a 3,2 min gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B;
5min 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B;
5min a 5,2 min gradiente constante del 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B;
- 10 5,5min 95 % de disolvente A y 5 % de disolvente B.

II.V Método E

Columna:	Waters Atlantis dC18 (3,0 x 50 mm, 3 μ m)
Disolvente A:	Ácido fórmico al 0,1 % / agua
Disolvente B:	Ácido fórmico al 0,1 % / acetonitrilo
Caudal:	1,2 ml/min
Volumen de inyección:	5 μ l
Temperatura de la columna	35 °C
Longitud de onda de detección UV:	215 nm

Eluyente:

- 15 0 a 6,30 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B;
6,30 min a 6,70 min, 100 % de disolvente B;
- 20 6,70 a 6,80 min, gradiente constante del 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B;
6,80 a 7,50 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

II.VI Método F

Columna:	Waters Atlantis dC18 (3,0 x 50 mm, 3 μ m)
Disolvente A:	Ácido fórmico al 0,1 % / agua
Disolvente B:	Ácido fórmico al 0,1 % / acetonitrilo
Caudal:	1,0 ml/min
Volumen de inyección:	5 μ l
Temperatura de la columna	35 °C
Longitud de onda de detección UV:	215 nm

Eluyente:

- 5 0,00 a 1,00 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 1,00 a 6,50 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B al 5 % de disolvente A + 95 % de disolvente B; 6,50 min a 9,00 min, 5 % de disolvente A + 95 % de disolvente B; 9,00 min a 9,50 min, gradiente constante del 5 % de disolvente A + 95 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 9,50 min a 1 0,00 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B

10

III. Tratamiento con microondas

Las reacciones con microondas se llevaron a cabo usando un aparato microondas focalizado CEM Discover o Explorer.

15

IV. Designación de los compuestos

Algunos compuestos se aíslan como sales de TFA o HCl, que no se reflejan por el nombre químico. Dentro del significado de la presente invención el nombre químico representa el compuesto en forma neutra así como su sal de TFA o cualquier otra sal, especialmente la sal farmacéuticamente aceptable, si es aplicable.

20

V. Abreviaturas

25	AcOH	Ácido acético
	Ac.	Acuoso
	BuLi	Butil litio
	cat.	Catalítico
	conc.	Concentrado
	dba	dibencilidenacetona
30	DCE	1,2-Dicloroetano
	DCM	Diclorometano
	DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
35	DME	1,2-Dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimetilformamidadimetil acetal
	DMSO	Dimetil sulfóxido
	dppf	1,1'-Bisdifenilfosfino ferroceno
40	EDC,HCl	clorhidrato de 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	h	Hora u horas
	HOBt	Hidroxibenzotriazol
45	HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	min	Minuto o minutos
	MW	Peso molecular
50	PCC	Clorocromato de piridinio
	PDC	Dicromato de piridinio
	Pd-C	Paladio sobre Carbono
	Py	Piridina
	sat.	Saturado
55	STAB	Triacetoxiborohidruro sódico
	TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio

TBTU	Tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
5 X-Phos	(9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano)

VI. Preparación de ejemplos de acuerdo con las rutas de síntesis 1 a 65_(KL1)

10 Los siguientes ejemplos se refieren a la preparación de compuestos seleccionados (Compuestos de Ejemplo 1 a 589) de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención y comprenden además métodos para la preparación de numerosos productos intermedios, que derivan de tales procesos de fabricación.

15 En este contexto, la numeración de los compuestos de ejemplo e intermedios no se aplica continuamente y de esta manera algunos n.^o de compuestos no existen en el presente documento.

En principio, lo mismo se mantiene cierto para la numeración de los "procedimientos generales" como se describe en las rutas de síntesis de la presente invención.

20 El significado de los sustituyentes R¹ a R¹⁵ (y A o B) por lo que se menciona en la descripción de las rutas de síntesis 1 a 65 es coherente con el significado como se define en el presente documento. Los Ejemplos 1 a 589 se refieren a realizaciones seleccionadas, con sustituyentes específicos seleccionados de sustituyentes preferidos como se define de acuerdo con la presente invención.

25 **RUTA 1 (véase anteriormente)**

RUTA 2 (véase anteriormente)

Procedimiento General 8: Cloruro de piridin-3-sulfonilo (Intermedio 17)

30 Se añadió pentacloruro de fósforo (3,0 g, 14,6 mmol) a una solución de ácido 3-piridinsulfónico (1,5 g, 9,42 mmol) disuelto en tricloruro de fosforilo (2,45 g, 16,0 mmol) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 3 h en argón. La mezcla se concentró al vacío, el resto se inactivó sobre hielo y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se concentró al vacío para dar el compuesto del título bruto (0,6 g, 36 %) que se usó inmediatamente sin purificación.

35 **RUTA 3 (véase anteriormente)**

Procedimiento General 9: Cloruro de piridin-2-sulfonilo (Intermedio 18)

40 Se añadió gota a gota una solución de hipoclorito sódico (conc., 62 ml) a una solución agitada de piridin-2-tiol (1,0 g, 8,995 mmol) disuelto en H₂SO₄ (25 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Mg₅O₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (800 mg, 50 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

45 **RUTA 3a (véase anteriormente)**

Procedimiento General 10: Cloruro de 6-cianopiridin-3-sulfonilo (Intermedio 19)

50 SOCl₂ (1,8 ml, 24,8 mmol) se añadió gota a gota a agua helada y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió CuCl₂ (22 mg, 0,22 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 min. En un matraz separado, se añadió una solución de NaNO₂ (450 mg, 6,52 mmol) en agua (4,5 ml) a una solución agitada de 5-amino-piridin-2-carbonitrilo (534 mg, 4,5 mmol) en HCl conc. (4,5 ml) a 0 °C, durante 15 min. La solución de sal de diazonio se añadió gota a gota a la solución de cloruro de tionilo / CuCl₂ a 0 °C y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (620 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

Cloruro de 4-ciano-2-nitrobencensulfonilo (Intermedio 217)

60 De forma similar usando la ruta 3a procedimiento general 10, SOCl₂ (2,5 ml, 33,7 mmol), CuCl (30 mg, 0,30 mmol), 4-amino-3-nitrobenzonitrilo (1 g, 6,13 mmol), NaNO₂ (0,61 g, 8,83 mmol) y HCl conc. (6,2 ml) dieron el compuesto del título (1,5 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

Cloruro de 5-cloro-4-fluoro-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 218)

65

De forma similar usando la ruta 3a procedimiento general 10, SOCl₂ (2,8 ml, 28,8 mmol) en agua (15 ml), CuCl (26 mg, 0,26 mmol), 5-cloro-4-fluoro-2-nitroanilina (1g, 5,2 mmol), NaNO₂ (522 mg, 7,5 mmol) y HCl conc. (10 ml) dio el compuesto del título (1,5 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

Cloruro de 4,5-Difluoro-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 219)

De forma similar usando la ruta 3a procedimiento general 10, SOCl₂ (1,15 ml, 15,7 mmol) en agua (6 ml), CuCl (14 mg, 0,14 mmol), 4,5-difluoro-2-nitroanilina (500 mg, 2,8 mmol), NaNO₂ (285 mg, 7,5 mmol) y HCl conc. (5 ml) dio el compuesto del título (1,5 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

Cloruro de 4-Fluoro-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 220)

De forma similar usando la ruta 3a procedimiento general 10, SOCl₂ (51,4 g, 704 mmol) en agua (260 ml), CuCl (0,65 g, 6,4 mmol), 2-nitro-4-fluoro anilina (20 g, 128 mmol), NaNO₂ (12,7 g, 184 mmol) y HCl conc. (200 ml) dio el compuesto del título (25 g, 81 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

Cloruro de 2-Nitro-4-trifluorometoxi-bencensulfonilo (Intermedio 221)

De forma similar usando la ruta 3a procedimiento general 10, SOCl₂ (0,36 ml, 4,95 mmol) en agua fría (2 ml), CuCl (5 mg, 0,05 mmol), 2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (200 mg, 0,90 mmol), HCl conc. (2ml), NaNO₂ (90 mg, 1,3 mmol) en agua (2 ml) dio el compuesto del título (290 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

RUTA 4 (véase anteriormente)

Procedimiento general 11: cloruro de 4-Metil-2-nitrobencen-1-sulfonilo (Intermedio 20)

NaNO₂ acuoso (2,0 g, 29,5 mmol) se añadió gota a gota a 4-metil-2-nitroanilina (3,0 g, 19,7 mmol) disuelta en HCl conc. (15 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 45 min. La mezcla se filtró y el filtrado se añadió a una solución saturada de gas SO₂ en AcOH (10 ml), en presencia de CuCl₂ (800 mg, 6,0 mmol) a 50 °C. La reacción se agitó durante 5 h y el precipitado formado se recogió por filtración, se disolvió en DCM, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (950 mg, 67 %). La estructura se confirmó por RMN ¹H.

RUTA 5 (véase anteriormente)

Procedimiento general 12: (2-metil-3-clorofenilo)sulfamato Sódico (Intermedio 21)

Ácido clorosulfónico (516 ml, 7,77 mmol) en cloroformo (5 ml) se añadió gota a gota a una solución de 3-cloro-2-metil-anilina (844 ml, 6,98 mmol) y TEA (7,8 ml, 56,54 mmol) en cloroformo (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 90 min, se concentró al vacío y una solución de NaOH (848 mg, 21,2 mmol) en agua (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se azeotropó con tolueno. El sólido obtenido se calentó en EtOH (50 ml) a 60 °C durante 15 min, se concentró al vacío y se añadió EtOAc (50 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y el filtrado se dejó estar a temperatura ambiente durante 4 h. Los cristales formado se filtraron, se lavaron con EtOAc y los sólidos se combinaron para dar el compuesto del título (1,44 g, 84 %).

MW: 243,65 (sal sódica)

HPLCEM (Método C): [m/z] ES-: 219,97

RUTA 6 (véase anteriormente)

Procedimiento general 13: 2-Metil-quinolin-8-ilamina (Intermedio 22)

Se añadió Paladio sobre carbono (10 %, 50 mg) a una solución de 2-metil-8-nitroquinolina (500 mg, 2,66 mmol) en EtOH (40 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se diluyó con MeOH (40 ml), se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (417 mg, 99 %).

MW: 158,20

HPLCEM (Método B): [m/z]: 159

Procedimiento general 14: 6-Metoxiquinolin-8-amina (Intermedio 23)

Se añadió Níquel Raney (60 mg, 20 % en peso) porción a porción a una solución de 6-metoxi-8-nitroquinolina (300 mg, 1,40 mmol) en MeOH (10 ml), en argón. Se añadió Hidrazina hidrato (270 µl, 5,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío, se re-disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (250 mg, 100 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MW: 174,20

10 HPLCEM (Método C): [m/z]: 175

RUTA 7 (véase anteriormente)

Procedimiento general 15: 2-Cloro-8-nitroquinolina (Intermedio 24)

15

Se añadió lentamente H₂SO₄ conc. a 2-cloroquinolina (1,0 g, 6,13 mmol), seguido de la adición porción a porción de

Nitrato potásico (800 mg, 7,97 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de completarse la reacción (monitorizado por TLC y HPLCEM), la solución se vertió lentamente sobre hielo, y el precipitado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (1 7:3) como el eluyente para dar el compuesto del título (450 mg, 38 %).

MW: 208,61

HPLCEM (4,5 min): [m/z]: 209

25

5-Cloro-8-nitroquinolina (Intermedio 25)

De forma similar usando la ruta 7 procedimiento general 15, 5-cloroquinolina (1,0 g, 6,13 mmol), nitrato potásico (0,8 g, 7,98 mmol) y H₂SO₄ (3 ml) dio el compuesto del título (630 mg, 51 %) después de trituración a partir de DCM / n-pentano.

30

MW: 208,61

HPLCEM (4,5 min): [m/z]: 209

Procedimiento general 57: 4-Nitro-benzotiazol (Intermedio 222)

35

Se añadió KNO₃ (1,95 g, 19,3 mmol) porción a porción a una solución enfriada en hielo de 1,3-benzotiazol (2,0 g, 14,8 mmol) en H₂SO₄ (5 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se vertió sobre hielo y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH (15 ml) y se calentó en agitación a 65 °C durante 1 h, al enfriar el precipitado resultante se recogió se filtró y se lavó con MeOH para dar el compuesto del título (500 mg, 38 %).

40

MW: 180,19

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 181

45

2-Cloroquinolin-8-amina (Intermedio 26)

De forma similar usando la ruta 6 procedimiento general 14, 2-cloro-8-nitroquinolina (Intermedio 24) (100 mg, 0,48 mmol), Níquel Raney (20 mg, 20 % en peso), hidrazina hidrato (96 mg, 1,92 mmol) y MeOH (10 ml) dio el compuesto del título bruto (70 mg, 82 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

50

MW: 178,62

HPLCEM (Método C): [m/z]: 179

5-Cloroquinolin-8-amina (Intermedio 27)

De forma similar usando la ruta 6 procedimiento general 14, 5-cloro-8-nitroquinolina (Intermedio 25) (500 mg, 2,40 mmol), Níquel Raney (100 mg, 20 % en peso), hidrazina hidrato (0,5 ml, 9,62 mmol) y MeOH / THF (10 ml, 4:1), dio el compuesto del título (420 mg, 98 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

55

MW: 178,62

HPLCEM (Método C): [m/z]: 179

60

RUTA 8 (véase anteriormente)

Procedimiento general 16: 7-Hidroxiquinolin-8-amina (Intermedio 28)

65

Se combinaron 7-Hidroxiquinolina (1,1 g, 7,5 mmol) y 1-fenil-1-metilhidrazina (0,92 g, 7,5 mmol) y se calentaron a 130 °C en nitrógeno durante 16 h. Después de enfriar el disolvente se evaporó parcialmente, el

producto bruto se purificó por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (1:1) como el eluyente para dar el compuesto del título (370 mg, 31 %).

MW: 160,18

HPLCEM (Método B): [m/z]: 160,95

5

RUTA 9 (véase anteriormente)

Procedimiento general 17: 8-Metoxi-3-metilquinolina (Intermedio 29)

10 Metacroleína (1,86 g, 26,0 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de o-ansidina (2,0 g, 16,0 mmol) y NaI (21 mg, 0,14 mmol) en H₂SO₄ (6 ml) a 110 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 18 h. La reacción se vertió sobre carbonato sódico, el pH se ajustó con solución sat. de carbonato sódico a pH=7 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH / NH₃

15 (199:1:1) como eluyente para dar el compuesto del título (500 mg, 18 %),

MW: 173,20

HPLCEM (Método C): [m/z]: 174

Procedimiento general 18: 3-Metilquinolin-8-ol (Intermedio 30)

20

Se añadió HBr al 47 % (10 ml) a 8-metoxi-3-metilquinolina (Intermedio 29) (500 mg, 2,80 mmol) y se calentó a 122 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el pH se ajustó con solución de carbonato sódico a pH=7 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (150 mg, 83 %).

25 MW: 159,19

HPLCEM (Método C): [m/z]: 160

Procedimiento general 19: 3-Metilquinolin-8-amina (Intermedio 31)

30 3-metilquinolin-8-ol (Intermedio 30) (150 mg, 0,9 mmol) y sulfito amónico (250 mg, 1,8 mmol) se añadieron a amoníaco acuoso (3 ml) y se calentaron durante 48 h. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (130 mg, 86 %).

MW: 158,20

35 HPLCEM (Método C): [m/z]: 159

RUTA 10 (véase anteriormente)

Procedimiento general 20: 5-Metil-8-nitroquinolina (Intermedio 32)

40

Se añadieron 5-metil-2-nitroanilina (1,0 g, 6,57 mmol), glicerol (1,88 g, 20,4 mmol), sal sódica de ácido 3-nitrobencensulfónico (1,92 g, 8,54 mmol) a una solución de H₂SO₄ / H₂O (6 ml, 7:5) y se calentó a 105 °C durante 48 h. Después de completarse a reacción (monitoreado por LCMS), la mezcla se enfrió a 45 °C y se vertió lentamente sobre agua helada (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (950 mg, 77 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

45

MW: 188,19

HPLCEM (Método C): [m/z]: 189

50 8-Nitro-5-(trifluorometil)quinolina (Intermedio 33)

De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 2-nitro-5-(trifluorometil)anilina (1,0 g, 4,85 mmol), glicerol (1,4 g, 15,0 mmol) y sal sódica de ácido 3-nitrobencensulfónico (1,42 g, 6,31 mmol) dio el compuesto del título (820mg, 80 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

55

8-Nitro-6-(trifluorometoxi)quinolina (Intermedio 34)

De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (1,0 g, 4,50 mmol), glicerol (1,3 g, 13,96 mmol) y sal sódica del ácido 3-nitrobencensulfónico (1,32 g, 5,85 mmol), dio el compuesto del título (1,1 g, 95 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

60

MW: 258,16

HPLCEM (Método C): [m/z]: 259

65 6-Etoxi-8-nitroquinolina (Intermedio 35)

De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 4-etoxi-2-nitroanilina (1,0 g, 5,49 mmol), glicerol (1,6 g, 17,0 mmol) y sal sódica del ácido 3-nitrobencensulfónico (1,6 g, 7,14 mmol) dio el compuesto del título (900 mg, 75 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MW: 218,21

5 HPLCEM (Método C): [m/z] ES-: 218

6-Fluoro-8-nitroquinolina (Intermedio 36)

10 De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 4-fluoro-2-nitroanilina (1,0 g, 6,41 mmol), glicerol (1,83 g, 19,9 mmol), sal sódica del ácido 3-nitrobencensulfónico (1,8 g, 8,33 mmol) y H₂SO₄ / H₂O (6 ml, 7:5) dio el compuesto del título (1,04 g, 84 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MW: 192,15

HPLCEM (Método C): [m/z]: 193

15 **5,6-Difluoro-8-nitroquinolina (Intermedio 37)**

De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 4,5-difluoro-2-nitroanilina (200 mg, 1,15 mmol), glicerol (330 mg, 3,56 mmol), sal sódica del ácido 3-nitrobencensulfónico (336 mg, 1,49 mmol) y H₂SO₄ / H₂O (1,2 ml, 7:5) dio el compuesto del título (200 mg, 83 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

20

MW: 210,14

HPLCEM (Método C): [m/z]: 211

5-Fluoro-8-nitroquinolina (Intermedio 38)

25

De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 5-fluoro-2-nitroanilina (1,0 g, 6,4 mmol), glicerol (1,83 g, 19,86 mmol), sal sódica del ácido 3-nitrobencensulfónico (1,8 g, 8,33 mmol) y H₂SO₄ / H₂O (1,2 ml, 7:5) dio el compuesto del título (500 mg, 60 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

30

MW: 192,15

HPLCEM (Método C): [m/z]: 192,99

5-Cloro-6-metil-8-nitroquinolina (Intermedio 39)

35 De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 5-cloro-4-metil-2-nitroanilina (1,0 g, 5,3 mmol), glicerol (1,52 g, 16,6 mmol), sal sódica del ácido 3-nitrobencensulfónico (1,55 g, 6,8 mmol) y H₂SO₄ / H₂O (6 ml, 7:5) dio el compuesto del título (350 mg, 30 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación

MW: 222,63

HPLCEM (Método C): [m/z]: 223

40

7-Cloro-8-nitroquinolina (Intermedio 40)

De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 3-cloro-2-nitroanilina (1,0 g, 5,8 mmol), glicerol (1,65 g, 18,0 mmol), sal sódica del ácido 3-nitrobencensulfónico (1,66 g, 7,5 mmol) y H₂SO₄ / H₂O (1 2 ml, 7:5) dio el compuesto del título (490 mg, 40 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

45

MW: 208,61

HPLCEM (Método C): [m/z]: 211

5-Cloro-6-fluoro-8-nitroquinolina (Intermedio 41)

50

De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 5-cloro-4-fluoro-2-nitroanilina (1,0 g, 5,2 mmol), glicerol (1,5 g, 16,2 mmol), sal sódica del ácido 3-nitrobencensulfónico (1,52 g, 6,7 mmol) y H₂SO₄ / H₂O (6 ml, 7:5) dio el compuesto del título (790 mg, 67 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MW: 226,60

55

HPLCEM (Método C): [m/z]: 227

5,6-Dimetil-8-nitroquinolina (Intermedio 43)

60 De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 4,5-dimetil-2-nitroanilina (1,0 g, 6,0 mmol), glicerol (1,0 g, 11,4 mmol), sal sódica del ácido 3-nitrobencensulfónico (2,2 g, 9,6 mmol) y H₂SO₄ / H₂O (3 ml, 7:1), se añadieron reactivos adicionales durante 4 días, dio el compuesto del título (200 mg, 16 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MW: 202,21

HPLCEM (Método C): [m/z]: 203

65

5-Metilquinolin-8-amina (Intermedio 44)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 5-metil-8-nitroquinolina (Intermedio 32) (950 mg, 5,05 mmol), cloruro de estaño (II) (2,87 g, 15,1 mmol) y HCl 6 N (5 gotas) dio el compuesto del título (950 mg, > 100 % bruto) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

5

5-(Trifluorometil)quinolin-8-amina (Intermedio 45)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 8-nitro-5-(trifluorometil)quinolina (Intermedio 33) (820 mg, 3,39 mmol), cloruro de estaño (II) (1,93 g, 10,2 mmol) y HCl 6 N (10 gotas) dio el compuesto del título (615 mg, 85 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

10

MW: 212,18

HPLCEM (Método C): [m/z]: 213

6-(Trifluorometoxi)quinolin-8-amina (Intermedio 46)

15

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4 la ruta 1 procedimiento general 4, 8-nitro-6-(trifluorometoxi)quinolina (Intermedio 34) (1,1 g, 4,26 mmol), cloruro de estaño (II) (2,42 g, 12,8 mmol) y HCl 6 N (13 gotas) dio el compuesto del título (820 mg, 84 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MW: 228,18

20

HPLCEM (Método C): [m/z]: 229

6-Etoxiquinolin-8-amina (Intermedio 47)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 6-etoxi-8-nitroquinolina (Intermedio 35) (900 mg, 4,12 mmol), cloruro de estaño (II) (2,4 g, 12,4 mmol) y HCl 6 N (10 gotas) dio el compuesto del título (700 mg, 90 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

25

MW: 188,23

HPLCEM (Método C): [m/z]: 189

30 6-Fluoroquinolin-8-amina (Intermedio 48)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 6-fluoro-8-nitroquinolina (Intermedio 36) (1,0 g, 5,41 mmol), cloruro de estaño (II) (3,08 g, 16,2 mmol) y HCl 6 N (5 gotas) dio el compuesto del título (650 mg, 74 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

MW: 162,17

HPLCEM (Método C): [m/z]: 163

5,6-Difluoroquinolin-8-amina (Intermedio 49)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 5,6-difluoro-8-nitroquinolina (Intermedio 37) (200 mg, 0,95 mmol), cloruro de estaño (II) (540 mg, 2,85 mmol) y HCl 6 N (2 gotas) dio el compuesto del título (120 mg, 72 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

40

5-Fluoroquinolin-8-amina (Intermedio 50)

45

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 5-fluoro-8-nitroquinolina (Intermedio 38) (500 mg, 2,60 mmol), cloruro de estaño (II) (1,48 mg, 7,80 mmol) y HCl 6 N (4 gotas) dio el compuesto del título (450 mg, > 100 % bruto) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

50

5-Cloro-6-metilquinolin-8-amina (Intermedio 51)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 5-cloro-6-metil-8-nitroquinolina (Intermedio 39) (300 mg, 1,35 mmol), estaño (II) cloruro (760 mg, 4,05 mmol) y 6 N HCl (4 gotas) dio el compuesto del título (160 mg, 62 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (9:1) como el eluyente.

55

MW: 192,65

HPLCEM (Método C): [m/z]: 193

7-Cloroquinolin-8-amina (Intermedio 52)

60

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 7-cloroquinolin-8-amina (Intermedio 40) (300 mg, 1,4 mmol), cloruro de estaño (II) (810 mg, 4,3 mmol) y HCl 6 N (4 gotas) dio el compuesto del título (110 mg, 44 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (19:1) como el eluyente.

65

MW: 178,62

HPLCEM (Método C): [m/z]: 179

5-Cloro-6-fluoroquinolin-8-amina (Intermedio 53)

- 5 De forma similar usando la ruta 6 procedimiento general 14, 5-cloro-6-fluoro-8-nitroquinolina (Intermedio 41) (300 mg, 1,34 mmol), Níquel Raney (60 mg, 20 % en peso), hidrazina hidrato (270 mg, 5,40 mmol) y MeOH (5 ml) dio el compuesto del título (130 mg, 49 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.
MW: 196,61
HPLCEM (Método C): [m/z]: 197

10 6-Metilquinolin-8-amina (Intermedio 54)

- De forma similar usando la ruta 6 procedimiento general 14, 6-metil-8-nitroquinolina (Intermedio 42) (300 mg, 1,6 mmol), Níquel Raney (60 mg, 20 % en peso) hidrazina hidrato (0,32 ml, 6,30 mmol) y MeOH (8 ml) dio el compuesto del título (159 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.
15 MW: 158,20
HPLCEM (Método C): [m/z]: 159

5,6-Dimetilquinolin-8-amina (Intermedio 55)

- 20 De forma similar usando la ruta 6 procedimiento general 14, 5,6-dimetil-8-nitroquinolina (Intermedio 43) (200 mg, 0,9 mmol), Níquel Raney (40 mg, 20 % en peso), hidrazina hidrato (200 µl, 3,9 mmol) y MeOH (5 ml) dio el compuesto del título (120 mg, 77 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.
MW: 172,23
HPLCEM (Método C): [m/z]: 173

25

RUTA 11 (véase anteriormente)**7-Isopropiloquinolina (Intermedio 56)**

- 30 De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 3-isopropiloanilina (1 g, 7,4 mmol), glicerol (2,11 g, 22,9 mmol) y sal sódica del ácido 3-nitro bencensulfónico (2,2 g, 9,61 mmol) dio el compuesto del título (1,3 g, 100 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.
MW: 171,24
HPLCEM (Método C): [m/z]: 172

35

7-Etiloquinolina (Intermedio 57)

- 40 De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 3-etiloanilina (1 g, 8,25 mmol), glicerol (2,35 g, 25,6 mmol), sal sódica del ácido 3-nitro bencensulfónico (2,42 g, 10,7 mmol), H₂SO₄:H₂O (3,5 ml:2,5 ml) dio el compuesto del título (1,21 g, 93 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

7-Metoxiquinolina (Intermedio 58)

- 45 De forma similar usando la ruta 10 procedimiento general 20, 3-metoxianilina (1,0 g, 8,12 mmol), glicerol (2,32 g, 25,2 mmol), sal sódica del ácido 3-nitrobencensulfónico (2,4 g, 10,6 mmol) y H₂SO₄ / H₂O (6 ml, 7:5) dio el compuesto del título (170 mg, 14 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (1 7:3) como el eluyente.
MW: 159,19
50 HPLCEM (Método C): [m/z]: 160

7-Isopropil-8-nitroquinolina (Intermedio 59)

- 55 De forma similar usando la ruta 7 procedimiento general 15, 7-isopropiloquinolina (Intermedio 56) (1,36 g, 7,94 mmol), nitrato potásico (1,04 g, 10,3 mmol) y H₂SO₄ (4,2 ml) dio el compuesto del título (670 mg, 39 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (9:1 - 22:3) como el eluyente.
MW: 216,24
HPLCEM (Método C): [m/z]: 217

60

7-Etil-8-nitroquinolina (Intermedio 60)

- 65 De forma similar usando la ruta 7 procedimiento general 15, 7-etiloquinolina (Intermedio 57) (1,21 g, 7,7 mmol), nitrato potásico (1,01 g, 10,0 mmol) y H₂SO₄ (3,6 ml) dio el compuesto del título (170 mg, 12 %) después de la purificación por cromatografía en columna con elución en gradiente n-hexano / EtOAc (23:2 - 17:3).

MW: 202,21

HPLCEM (Método C): [m/z]: 203

7-Metoxi-8-nitroquinolina (Intermedio 61)

5

De forma similar usando la ruta 7 procedimiento general 15, 7-metoxiquinolina (Intermedio **58**) (400 mg, 2,51 mmol), nitrato potásico (330 mg, 3,26 mmol) y H₂SO₄ conc. (1,2 ml) dio el compuesto del título (250 mg, 50 %) después de purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (3:1) como el eluyente.

MW: 204,19

10 HPLCEM (Método C): [m/z]: 205

7-Isopropiloquinolin-8-amina (Intermedio 62)

15

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 7-isopropil-8-nitroquinolina (Intermedio **59**) (670 mg, 3,09 mmol), cloruro de estaño (II) (1,8 g, 9,3 mmol) y HCl 6 N (6 gotas) dio el compuesto del título (420 mg, 73 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MW: 186,26

HPLCEM (Método C): [m/z]: 187

20

7-Etiloquinolin-8-amina (Intermedio 63)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 7-etil-8-nitroquinolina (Intermedio 60) (170 mg, 0,84 mmol), cloruro de estaño (II) (500 mg, 2,52 mmol) y HCl 6 N (2 gotas) dio el compuesto del título (144 mg, 100 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

25

MW: 172,23

HPLCEM (Método C): [m/z]: 173

7-Metoxiquinolin-8-amina (Intermedio 64)

30

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 7-metoxi-8-nitroquinolina (Intermedio **61**) (250 mg, 1,22 mmol), cloruro de estaño (II) (700 mg, 3,67 mmol) y HCl 6 N (3 gotas) dio el compuesto del título (150 mg, 71 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MW: 174,20

HPLCEM (Método C): [m/z]: 175

35

RUTA 12 (véase anteriormente)

5-Cloro-8-nitroquinolina (Intermedio 65)

40

De forma similar usando la ruta 7 procedimiento general 15, 5-cloroquinolina (1 g, 6,13 mmol), nitrato potásico (800 mg, 7,98 mmol) y H₂SO₄ (3 ml) y dio el compuesto del título (926 mg, 73 %). La estructura se confirmó por RMN ¹H.

Procedimiento general 21: 5-Metoxi-8-nitroquinolina (Intermedio 66)

45

Se añadió metóxido sódico (571 mg, 1,05 mmol) a una solución de 5-cloro-8-nitroquinolina (Intermedio 65) (550 mg, 2,64 mmol) en MeOH (15 ml) y se calentó a 81 °C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío dio el compuesto del título (500 mg, 93 %). La estructura se confirmó por RMN ¹H.

50

5-Metoxiquinolin-8-amina (Intermedio 67)

De forma similar usando la ruta 2 procedimiento general 4, 5-metoxi-8-nitroquinolina (Intermedio **66**) (550 mg, 2,69 mmol), cloruro de estaño (II) (1,53 mg, 8,07 mmol) y HCl 6 N (3 gotas) dio el compuesto del título (430 mg, 91 %).

55

MW: 176,22

HPLCEM (Método C): [m/z]: ES-: 175

RUTA 13 (véase anteriormente)

60

Procedimiento general 22: 4,7-Dicloro-8-nitro-quinolina (Intermedio 68)

Ácido nítrico fumante (8 ml) y ácido sulfúrico concentrado (16 ml) se combinaron cuidadosamente a -10 °C. Se añadió 4,7-dicloroquinolina (5 g, 25 mmol) porción a porción a -10 °C y después de la adición completa la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y el sólido resultante se retiró por filtración se lavó con agua (100 ml) para dar el

65

compuesto del título (5,7g, 94 %). MW:243,05
HPLCEM (Método B):[m/z]: 242,80.

Procedimiento general 23: 7-Cloro-4-metoxi-8-nitro-quinolina (Intermedio 69)

5 Se añadió metóxido sódico (2,0 g, 37,0 mmol) a una solución de 4,7-dicloro-8-nitro-quinolina (Intermedio **68**) (3,0 g, 12,3 mmol) en MeOH (20 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con EtOAc / heptano (4:1) para dar el compuesto del título (2,54 g, 83 %).
10 MW:238,63
HPLCEM (Método B):[m/z]: 239

Procedimiento general 24: 7-Cloro-4-metoxi-quinolin-8-iloamina (Intermedio 70)

15 7-Cloro-4-metoxi-8-nitro-quinolina (Intermedio **69**) (261 mg, 1,1 mmol) se trató con 10 % de paladio sobre carbono (11,6 mg, cat) en EtOH (20 ml) en un sistema de reacción de presión Parr y se colocó en una atmósfera de hidrógeno a 5 Barr de presión agitando durante toda la noche. La presión se liberó y el catalizador se retiró por filtración a través de celite. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (246 mg, 100 %).
20 MW:208,65
HPLCEM (Método B):[m/z]: 208,95.

Procedimiento general 25: 4-Metoxi-quinolin-8-ilamina (Intermedio 71)

25 Se añadió 10 % de paladio sobre carbono (1 25 mg, 1,1 mmol) a una solución de 7-cloro-4-metoxi-quinolin-8-ilamina (Intermedio **70**) (246 mg, 1,1 mmol), y formiato amónico (365 mg, 5,8 mmol) en ácido acético al 50 % (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió
30 en EtOAc (100ml) y se lavó con solución sat de bicarbonato sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1 24 mg, 65 %).
MW:174,20
HPLCEM (Método B):[m/z]: 174,95

35 RUTA 14 (véase anteriormente)

Procedimiento general 26: N-(5-Bromo-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 29)

40 Se añadió cloruro de bencensulfonilo (72 µl, 0,57 mmol) a una solución de clorhidrato de 5-bromoquinolin-8-ilamina (84 mg, 0,38 mmol) en piridina (150 µl, 1,89 mmol) y DCM (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua (5 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por trituración a partir de DMSO / MeOH (1:2) para dar el compuesto del título (60 mg, 44 %).
45 **EOAI3334934 VIT-1320**
MW: 363,23
HPLCEM (Método A):[m/z]: 364

N-(6-Cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 28)

50 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, cloruro de bencensulfonilo (72 µl, 0,57 mmol), 6-cloroquinolin-8-ilamina (67 mg, 0,38 mmol) en piridina (150 µl, 1,89 mmol) dio el compuesto del título (73 mg, 61 %) después de trituración a partir de DMSO / MeOH (1:2).
EOAI3334935 VIT-1319
MW: 318,78
55 HPLCEM (Método A):[m/z]: 320

Quinolin-8-ilamida del ácido piridin-3-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 33)

60 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, clorhidrato de cloruro de piridin-3-sulfonilo (0,30 g, 1,39 mmol), 8-aminoquinolina (0,20 g, 1,39 mmol) en piridina (0,56 ml, 6,94 mmol) dio el compuesto del título (70 mg, 18 %) después de trituración a partir de MeOH.
EOAI3335060 VIT-1337
MW: 285,32
HPLCEM (Método A):[m/z]: 285
65

Quinolin-8-iloamida del ácido Piridin-2-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 85)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), cloruro de piridin-2-sulfonilo (Intermedio **18**) (196 mg, 1,107 mmol) dio el compuesto del título (130 mg, 65 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (17:3) como el eluyente.

5 **EOAI3344526 VIT-1723**

MW: 285,32

HPLCEM (Método D): [m/z]: 286

10 **4-Cloro-2-fluoro-N-(6-metoxiquinolin-8-il)bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 57)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 6-metoxiquinolin-8-amina (Intermedio **23**) (60 mg, 0,35 mmol), cloruro de 2-fluoro-4-clorobencensulfonilo (100 mg, 0,45 mmol) dio el compuesto del título (70 mg, 56 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

15 **EOAI3335730 VIT-1418**

MW: 366,79

HPLCEM (Método A): [m/z]: 367

20 **2,4-Dicloro-N-(6-metoxiquinolin-8-il)bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 58)**

De forma similar usando ruta 14 procedimiento general 26, 6-metoxiquinolin-8-amina (Intermedio **23**) (60 mg, 0,35 mmol), cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo (110 mg, 0,45 mmol) dio el compuesto del título (70 mg, 53 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

25 **EOAI3335731 VIT-1419**

MW: 383,25

HPLCEM (Método A): [m/z]: 384

30 **(6-Metoxi-quinolin-8-il)-amida del ácido Piridin-3-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 59)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 6-metoxiquinolin-8-amina (Intermedio **23**) (50 mg, 0,29 mmol), cloruro de piridin-3-sulfonilo (Intermedio **17**) (76 mg, 0,43 mmol) dio el compuesto del título (35 mg, 39 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

35 **EOAI3335732 VIT-1420**

MW: 315,35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 316

40 **4-Cloro-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-2-fluoro-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 54)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 5-cloroquinolin-8-amina (Intermedio **27**) (50 mg, 0,28 mmol), cloruro de 4-cloro-2-fluorobencensulfonilo (96 mg, 0,42 mmol) dio el compuesto del título (35 mg, 35 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

45 **EOAI3335670 VIT-1404**

MW: 371,21

HPLCEM (Método A): [m/z]: 370,85

50 **2,4-Dicloro-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 56)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 5-cloroquinolin-8-amina (Intermedio **27**) (50 mg, 0,28 mmol), cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo (103 mg, 0,42 mmol) dio el compuesto del título (40 mg, 40 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

55 **EOAI3335729 VIT-1417**

MW: 387,67

HPLCEM (Método A): [m/z]: 388

60 **(5-Cloro-quinolin-8-il)-amida del ácido Piridin-3-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 60)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 5-cloroquinolin-8-amina (Intermedio **27**) (50 mg, 0,28 mmol), cloruro de piridin-3-sulfonilo (Intermedio **17**) (74 mg, 0,42 mmol) dio el compuesto del título (38 mg, 43 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

65 **EOAI3335733 VIT-1421**

MW: 319,77

HPLCEM (Método A): [m/z]: 320

N-(7-Hidroxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 86)

65 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 8-amino-7-hidroxiquinolina (Intermedio **28**) (250 mg, 1,5 mmol), cloruro de bencensulfonilo (303 mg, 1,7 mmol) dio el compuesto del título (21 mg, 5 %)

después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (1:1) como el eluyente.

EOAI3344338 VIT-1685

MW: 300,34

HPLCEM (Método A):[m/z]: 300,95

5

N-(6-Metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 77)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 6-metilquinolin-8-amina (Intermedio 31) (70 mg, 0,44 mmol), cloruro de bencensulfonilo (0,07 ml, 0,53 mmol) dio el compuesto del título (30 mg, 23 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

10

EOAI3336593 VIT-1482

MW: 298,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 299

15

N-(4-Metoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 87)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 4-metoxi-quinolin-8-ilamina (Intermedio 71) (71 mg, 0,41 mmol), cloruro de bencensulfonilo (79 mg, 0,44 mmol) dio el compuesto del título (22 mg, 17 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

20

EOAI3345271 VIT-1733

MW:314,37

HPLCEM (Método A):[m/z]: 315.

25

N-(4-Cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 224)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 4-cloro-quinolin-8-ilamina 464 (228 mg, 1,28 mmol), cloruro de bencensulfonilo (0,2 ml, 1,53 mmol) piridina (0,21 ml, 2,56 mmol) en DCM (10 ml) dio el compuesto del título (250 mg, 61 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (999:1) como el eluyente.

30

MW: 318,78

HPLCEM (Método C): [m/z]: 319

Metil éster del ácido 8-Bencensulfoniloamino-quinolina-4-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 225)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, metil éster del ácido 8-Amino-quinolin-4-carboxílico 489 (56 mg, 0,27mmol), cloruro de bencensulfonilo (54 mg, 0,30 mmol) y piridina (5 ml) dio el compuesto del título (61 mg, 64 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / EtOAc (90:10 como el eluyente).

35

EOAI3349511 VIT-1875

MW: 342,38

HPLCEM (Método B):[m/z]: 343

40

Procedimiento general 27: 4-Cloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 5)

Se añadió cloruro de 4-Clorobencensulfonilo (300 mg, 1,38 mmol) a una solución agitada de 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol) en piridina (2 ml). DMAP (cat.) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que no se observara avance de la reacción (monitorizado por TLC y LCMS), se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con una solución sat. de KHSO₄, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se trituró con n-hexano para dar el compuesto del título (270 mg, 61 %).

50

EOAI3334107 VIT-1247

MW: 318,78

HPLCEM (Método A): [m/z]: 318,90

55

4-Metoxi-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 7)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol), cloruro 4-metoxibencensulfonilo (300 mg, 1,3 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (250 mg, 58 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH / NH₃ (100-100:1:1 gota).

60

EOAI3334109 VIT-1249

MW: 314,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 314,95

65

4-Metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 9)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol), cloruro

de p-toluensulfonilo (260 mg, 1,3 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (250 mg, 60 %) después de trituración a partir de n-hexano.

EOAI3334326 VIT-1255

MW: 298,36

5 HPLCEM (Método A): [m/z]: 299

2-Metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 10)

10 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol), cloruro de o-toluensulfonilo (260 mg, 1,3 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (250 mg, 60 %) después de trituración a partir de n-hexano.

EOAI3334327 VIT-1256

MW: 298,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 299

15

2-Cloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 11)

20 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol), cloruro de 2-clorobencensulfonilo (300 mg, 1,3 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (250 mg, 58 %) después de trituración a partir de n-hexano.

EOAI3334328 VIT-1257

MW: 318,78

HPLCEM (Método A): [m/z]: 318,9

25

3-Ciano-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 16)

30 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol), cloruro 2-cianobencensulfonilo (277 mg, 1,38 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (65 mg, 15 %) después de la recristalización a partir de DCM / n-pentano.

EOAI3334561 VIT-1285

MW: 309,34

HPLCEM (Método A): [m/z]: 309,9

35

N-Quinolin-8-il-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 17)

40 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol), cloruro de 2-trifluorobencensulfonilo (336 mg, 1,38 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (400mg, 82 %) después de la recristalización a partir de DCM / n-pentano.

EOAI3334562 VIT-1286

MW: 352,33

HPLCEM (Método A): [m/z]: 353

45

3-Metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 19)

50 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol), cloruro de m-toluensulfonilo (260 mg, 1,3 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (250 mg, 60 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3334564 VIT-1288

MW: 298,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 298,95

55

3-Cloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 20)

60 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol), cloruro de 3-clorobencensulfonilo (270 mg, 1,3 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (250 mg, 59 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3334565 VIT-1289

MW: 318,78

HPLCEM (Método A): [m/z]: 318,9

60

3-Metoxi-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 21)

65 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol), 3-metoxibencensulfonilo cloruro (260 mg, 1,3 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (250 mg, 56 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3334566 VIT-1290

MW: 314,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 314,95

2-Metoxi-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 27)

5

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol), cloruro de 2-metoxibencensulfonilo (280 mg, 1,38 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (250 mg, 58 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3334931 VIT-1316

10

MW:314,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 315

N-Quinolin-8-il-2-trifluorometoxi-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 36)

15

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), cloruro de 2-trifluorometoxibencensulfonilo (200 mg, 0,69 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (150 mg, 60 %) después de la purificación por con elución DCM.

EOAI3335291 VIT-1349

MW:368,33

20

HPLCEM (Método A): [m/z]: 369

2-Ciano-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 37)

25

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), cloruro de 2-cianobencensulfonilo (140 mg, 0,69 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (100 mg, 50 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3335292 VIT-1350

MW: 309,34

30

HPLCEM (Método A): [m/z]: 310

N-Quinolin-8-il-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 38)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), cloruro de 3-trifluorometoxibencensulfonilo (200 mg, 0,69 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (150 mg, 60 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

35

EOAI3335293 VIT-1351

MW: 368,33

HPLCEM (Método A): [m/z]: 369

Metil éster del ácido 2-(Quinolin-8-il-sulfamoil)-benzoico (Compuesto de Ejemplo 39)

40

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), 2-clorosulfonilbenzoato de metilo (160 mg, 0,69 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (80 mg, 35 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3335294 VIT-1352

45

MW: 342,37

HPLCEM (Método A): [m/z]: 343

Metil éster del ácido 3-(Quinolin-8-il-sulfamoil)-benzoico (Compuesto de Ejemplo 40)

50

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (160 mg, 0,69 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (150 mg, 64 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3335295 VIT-1353

MW: 342,37

55

HPLCEM (Método A): [m/z]: 343

2,4-Dicloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 41)

60

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo (200 mg, 0,83 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (252 mg, 100 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3335305 VIT-1363

MW: 353,22

65

HPLCEM (Método A): [m/z]: 352,85

4-Cloro-2-fluoro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 42)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), cloruro de 4-cloro-2-fluorobencensulfonilo (200 mg, 0,83 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (190 mg, 82 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

5 **EOAI3335306 VIT-1364**

MW:336,77

HPLCEM (Método A): [m/z]: 336,9

N-Buinolin-8-il-2-trifluorometil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 43)

10

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), cloruro de 2-(trifluorometil)sulfonilo (200 mg, 0,81 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (230 mg, 94 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3335307 VIT-1365

15

MW: 352,33

HPLCEM (Método A): [m/z]: 352,95

N-Quinolin-8-il-3-trifluorometil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 44)

20

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), cloruro de 3-trifluorometilobencensulfonilo (200 mg, 0,83 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (244 mg, 100 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3335308 VIT-1366

MW: 352,33

HPLCEM (Método A): [m/z]: 353

25

2,4,6-Tricloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 47)

30

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), cloruro de 2,4,6-triclorobencensulfonilo (280 mg, 1,03 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (200 mg, 76 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3335380 VIT-1371

MW:387,67

HPLCEM (Método A): [m/z]: 388

35

3-Cloro-2-fluoro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 62)

40

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,70 mmol), cloruro de 3-cloro-2-fluorobencensulfonilo (180 mg, 0,83 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (80 mg, 35 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente seguido de trituración a partir de EtOAc /n-hexano.

EOAI3335950 VIT-1425

MW: 336,77

HPLCEM (Método A): [m/z]: 336,95

45

2,6-Dicloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 63)

50

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,70 mmol), cloruro de 2,6-diclorobencensulfonilo (190 mg, 0,83 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (100 mg, 41 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3335951 VIT-1426

MW: 353,23

HPLCEM (Método A): [m/z]: 352,9

55

2,6-Difluoro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 64)

60

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,70 mmol), cloruro de 2,6-difluorobencensulfonilo (170 mg, 0,83 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (100 mg, 45 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente seguido de trituración a partir de EtOAc /n-hexano.

EOAI3335952 VIT-1427

MW: 320,31

HPLCEM (Método A): [m/z]: 321

65

2,3-Dicloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 67)

65

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,7 mmol), cloruro

de 2,3-diclorobencensulfonilo (190 mg, 0,8 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (150 mg, 63 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3336270 VIT-1450

MW: 353,22

5 HPLCEM (Método A): [m/z]: 352,95

3-Cloro-2-metil-*N*-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 68)

10 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,7 mmol), cloruro de 2-metil-3-clorobencensulfonilo (180 mg, 0,8 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (150 mg, 65 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3336271 VIT-1451

MW: 332,81

HPLCEM (Método A): [m/z]: 333

15

3-Fluoro-2-metil-*N*-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 83)

20 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), cloruro de 3-fluoro-2-metilobencensulfonilo (210 mg, 1,04 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (120 mg, 57 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM eluyente.

EOAI3336898 VIT-1500

MW: 316,35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 317

25

2-Cloro-6-metil-*N*-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 84)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, usando 8-aminoquinolina (100 mg, 0,69 mmol), cloruro de 2-cloro-6-metilbencensulfonilo (230 mg, 1,04 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (110 mg, 48 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

30

EOAI3336899 VIT-1501

MW: 332,81

HPLCEM (Método A): [m/z]: 333

35

Quinolin-8-ilamida del ácido Quinolin-3-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 88)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (57 mg, 0,40 mmol), cloruro de quinolin-3-sulfonilo (10 mg, 0,44 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (28 mg, 21 %).

EOAI3343683 VIT-1614

MW: 335,38

40

HPLCEM (Método C): [m/z]: 336

Quinolin-8-ilamida del ácido 6-Ciano-piridin-3-sulfínico (Compuesto de Ejemplo 116)

45 De forma similar usando la ruta 18 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,39 mmol), cloruro de 6-cianopiridin-3-sulfonilo (337 mg, 1,66 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (110 mg, 25 %) después de purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (4:1) como el eluyente.

EOAI3344197 VIT-1657

MW: 310,33

HPLCEM (Método C): [m/z]: 311

50

Quinolin-8-ilamida del ácido 6-Trifluorometil-piridin-3-sulfínico (Compuesto de Ejemplo 89)

55 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (200 mg, 1,38 mmol), cloruro de 6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (0,31 g, 1,25 mmol) y DMAP (cat) dio el compuesto del título (250 mg, 58 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3346325 VIT-1833

MW: 353,32

HPLCEM (Método C): [m/z]: 354

60

***N*-(7-Metilquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 26)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 7-metil-8-aminoquinolina (200 mg, 1,26 mmol), cloruro de bencensulfonilo (260 mg, 1,26 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (250 mg, 67 %) después de purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

65

EOAI3334930 VIT-1315

MW: 298,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 298,9

N-(2-Metilquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 18)

5 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 2-metil-8-aminoquinolina (Intermedio 22) (200 mg, 1,2 mmol), cloruro de bencensulfonilo (230 mg, 1,2 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (150 mg, 43 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3334563 VIT-1287

MW: 298,36

10 HPLCEM (Método A): [m/z]: 299

N-(6-Metoxiquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 23)

15 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-metoxiquinolin-8-amina (Intermedio 23) (250 mg, 1,43 mmol), cloruro de bencensulfonilo (220 µl, 1,3 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (260 mg, 57 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3334774 VIT-1308

MW: 314,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 315

20

N-(2-Cloroquinolin-8-il)-bencensulfonamida (24)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 2-cloroquinolin-8-amina (Intermedio 26) (70 mg, 0,39 mmol), cloruro de bencensulfonilo (83 mg, 0,42 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (110 mg, 88 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

25 **EOAI3334775 VIT-1309**

MW: 318,78

HPLCEM (Método A): [m/z]: 318,85

N-(5-Cloroquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 25)

30

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-cloroquinolin-8-amina (Intermedio 27) (70 mg, 0,39 mmol), cloruro de bencensulfonilo (83 mg, 0,42 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (80 mg, 64 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3334776 VIT-1310

35 MW: 318,78

HPLCEM (Método A): [m/z]: 318,9

N-(3-Metilquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 45)

40

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 3-metilquinolina (Intermedio 31) (130 mg, 0,82 mmol), cloruro de bencensulfonilo (170 mg, 0,9 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (150 mg, 61 %) después de trituración a partir de n-hexano.

EOAI3335309 VIT-1367

MW: 298,36

45 HPLCEM (Método A): [m/z]: 299

2,4-Dicloro-N-(3-metilquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 69)

50

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 3-metil-8-aminoquinolina (Intermedio 31) (40 mg, 0,25 mmol), cloruro de 2,4-diclorobencensulfonilo (74 mg, 0,30 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (30 mg, 33 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3336272 VIT-1452

MW: 367,25

HPLCEM (Método A): [m/z]: 366,95

55

4-Cloro-2-fluoro-N-(3-metilquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 71)

60

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 3-metil-8-aminoquinolina (Intermedio 31) (40 mg, 0,25 mmol), cloruro de 2-fluoro-4-clorobencensulfonilo (70 mg, 0,30 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (40 mg, 50 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3336404 VIT-1464

MW: 350,8

HPLCEM (Método A): [m/z]: 351

65

(3-Metil-quinolin-8-il)-amida del ácido Piridin-3-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 72)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 3-metil-8-aminoquinolina (Intermedio 31) (40 mg, 0,25 mmol), cloruro de piridin-3-sulfonilo (Intermedio 17) (53 mg, 0,30 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (40 mg, 50 %) después de la purificación por cromatografía en columna con gradiente de elución de DCM / MeOH (1:0 - 99:1).

5
EOAI3336405 VIT-1465
 MW: 299,35
 HPLCEM (Método A): [m/z]: 300

10 **N-5-Metilquinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 90)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-metilquinolin-8-amina (Intermedio 44) (150 mg, 0,95 mmol) y cloruro de bencensulfonilo (200 mg, 1,14 mmol) dio el compuesto del título (80 mg, 28 %) después de cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

15
EOAI3338242 VIT-1580
 MW: 298,36
 HPLCEM (Método A): [m/z]: 299

20 **N-(5-(Trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 91)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-(trifluorometil)quinolin-8-amina (Intermedio 45) (320 mg, 1,51 mmol), cloruro de bencensulfonilo (320 mg, 1,81 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (21 mg, 4 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / n-hexano (0:1 - 3:2) como el eluyente seguido de recristalización a partir de DCM / n-pentano.

25
EOAI3344021 VIT- 1655
 MW: 352,33
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 353

30 **N-(6-(Trifluorometoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 92)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-(trifluorometoxi)quinolin-8-amina (Intermedio 46) (150 mg, 0,66 mmol), cloruro de bencensulfonilo (140 mg, 0,79 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (140 mg, 58 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (1 :0-0:1) como el eluyente.

35
EOAI3343905 VIT-1648
 MW: 368,33
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 369

40 **N-(6-Etoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 93)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-etoxiquinolin-8-amina (Intermedio 47) (150 mg, 0,8 mmol), cloruro de bencensulfonilo (170 mg, 0,96 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (85 mg, 33 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (1:0 - 0:1) como el eluyente y recristalización a partir de DCM / n-pentano.

45
EOAI3343904 VIT-1647
 MW: 328,39
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 329

50 **N-(6-Fluoro-quinolin-8-il)bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 75)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-fluoroquinolin-8-amina (Intermedio 48) (60 mg, 0,37 mmol), cloruro de bencensulfonilo (78 mg, 0,44 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (40 mg, 36 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

55
EOAI3336591 VIT-1480
 MW: 302,32
 HPLCEM (Método A): [m/z]: 303

60 **2,6-Difluoro-N-(6-fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 94)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-fluoroquinolin-8-amina (Intermedio 48) (140 mg, 0,86 mmol), cloruro de 2,6-difluorobencensulfonilo (220 mg, 1,04 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (160 mg, 55 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente seguido de recristalización con DCM / n-pentano.

65
EOAI3343714 VIT-1604
 MW: 338,30
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 339

4-Cloro-2-fluoro-N-(6-fluoroquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 95)

5 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-fluoroquinolin-8-amina (Intermedio **48**) (150 mg, 0,93 mmol), cloruro de 4-cloro-2-fluorobencensulfonilo (250 mg, 1,11 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (140 mg, 43 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / n-hexano (4:1) como el eluyente.

EOAI3343682 VIT-1615

MW: 354,76

10 HPLCEM (Método C): [m/z]: 355

(6-Fluoro-quinolin-8-il)-amida del ácido Piridin-3-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 96)

15 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-fluoroquinolin-8-amina (Intermedio **48**) (100 mg, 0,62 mmol), cloruro de piridin 3-sulfonilo (Intermedio **17**) (130 mg, 0,74 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (60 mg, 32 %) después de la purificación por cromatografía en columna con gradiente de elución n-hexano / DCM (1:0-0:1) seguido de recristalización a partir de DCM / n-pentano.

EOAI3343903 VIT-1642

MW: 303,31

20 HPLCEM (Método C): [m/z]: 304

N-(5,6-Difluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 97)

25 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5,6-difluoroquinolin-8-amina (Intermedio **49**) (120 mg, 0,67 mmol), cloruro de bencensulfonilo (141 mg, 0,78 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (73 mg, 35 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOH (1:1) como el eluyente.

EOAI3343715 VIT-1602

MW: 320,31

30 HPLCEM (Método C): [m/z]: 321

N-(5-Fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 98)

35 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-fluoroquinolin-8-amina (Intermedio **50**) (150 mg, 0,93 mmol), cloruro de bencensulfonilo (196 mg, 1,11 mmol) y DMAP (cat) dio el compuesto del título (170 mg, 61 %) después de cromatografía en columna con DCM eluyente.

EOAI3338241 VIT-1579

MW: 302,32

40 HPLCEM (Método A): [m/z]: 303

N-(5-Cloro-6-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 99)

45 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-cloro-6-metilquinolin-8-amina (Intermedio **51**) (160 mg, 0,83 mmol), cloruro de bencensulfonilo (175 mg, 0,99 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (110 mg, 40 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (1:1), seguido de DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

EOAI3338240 VIT-1578

MW: 332,81

50 HPLCEM (Método A): [m/z]: 332,95

N-(7-Cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 100)

55 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 7-cloroquinolin-8-amina (Intermedio **52**) (100 mg, 0,56 mmol), cloruro de bencensulfonilo (110 mg, 0,67 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (110 mg, 56 %) después de trituración a partir de n-pentano.

EOAI3337853 VIT-1516

MW: 318,78

HPLCEM (Método A): [m/z]: 319

60 N-(5-Cloro-6-fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 82)

65 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-cloro-6-fluoroquinolin-8-amina (Intermedio **53**) (100 mg, 0,51 mmol), cloruro de bencensulfonilo (100 mg, 0,61 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (27 mg, 16 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente seguido de HPLC preparativa (condiciones neutras).

EOAI3336897 VIT-1499

MW: 336,77
HPLCEM (Método A): [m/z]: 337

N-(5,6-Dimetil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 76)

5

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5,6-dimetilquinolin-8-amina (Intermedio **55**) (60 mg, 0,38 mmol), cloruro de bencensulfonilo (72 mg, 0,41 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (10 mg, 10 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3336592 VIT-1481

10

MW: 312,39
HPLCEM (Método A): [m/z]: 313

N-(7-Isopropil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 101)

15

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 7-isopropiloquinolin-8-amina (Intermedio **62**) (150 mg, 0,81 mmol), cloruro de bencensulfonilo (170 mg, 1,0 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (105 mg, 40 %) después de la purificación por cromatografía en columna con elución en gradiente n-hexano / EtOAc (17:3 - 4:1).

EOAI3343688 VIT-1613

20

MW: 326,41
HPLCEM (Método C): [m/z]: 327

N-(7-Etil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 102)

25

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 7-etiloquinolin-8-amina (Intermedio **63**) (144 mg, 0,84 mmol), cloruro de bencensulfonilo (170 mg, 1,01 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (40 mg, 15 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano/ EtOAc (17:3) como el eluyente.

EOAI3343687 VIT-1612

30

MW: 312,39
HPLCEM (Método C): [m/z]: 313

N-(7-Metoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 103)

35

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 7-metoxiquinolin-8-amina (Intermedio **64**) (150 mg, 0,86 mmol), cloruro de bencensulfonilo (130 µl, 1,03 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (90 mg, 33 %) después de la recristalización a partir de DCM / n-pentano.

EOAI3343902 VIT-1649

40

MW: 314,36
HPLCEM (Método C): [m/z]: 315

(6-Fluoro-quinolin-8-il)-amida del ácido 6-Trifluorometil-piridin-3-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 226)

45

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-fluoroquinolin-8-ilamina (Intermedio 48) (150 mg, 0,92 mmol), cloruro de 6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (250 mg, 1,01 mmol) en DCM (2 ml), DMAP (cat), piridina (146 mg, 1,84 mmol) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (90 mg, 26 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

EOAI3356104 VIT-2020

50

MW: 371,30
HPLCEM (Método C): [m/z]: 372,0

5-Metil-piridin-2-sulfónico ácido quinolin-8-ilamida (Compuesto de Ejemplo 227)

55

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (40 mg, 0,27 mmol), cloruro de 5-metilpiridin-2-sulfonilo (79 mg, 0,41 mmol), piridina (1,5 ml) DMAP (cat.) y DCM (2 ml) dio el compuesto del título (21 mg, 25 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (93:7) como el eluyente.

60

EOAI3348280 VIT-1849
MW: 299,35
HPLCEM (Método C): [m/z]: 300

Quinolin-8-ilamida del ácido 6-Metil-piridin-2-sulfónico (228)

65

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (250 mg, 1,73 mmol), cloruro

de 6-metilpiridin-2-sulfonilo 441 (530 mg, 2,77 mmol), DMAP (cat.), piridina (3 ml) y DCM (2 ml) dio el compuesto del título (1 15 mg, 22 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

5 **EOAI3348281 VIT-1850**

MW: 299,35

HPLCEM (Método C): [m/z]: 300

10 **Quinolin-8-ilamida del ácido 5-Trifluorometil-piridin-3-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 229)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (70 mg, 0,48 mmol), cloruro de 5-trifluorometil-piridin-3-sulfonilo (Intermedio 442) (153 mg, 0,63 mmol), DMAP (cat.), piridina (1,5 ml) y DCM (2 ml) dio el compuesto del título (30 mg, 11 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (85:15) como el eluyente.

15 **EOAI3351195 VIT-1939**

MW: 353,33

HPLCEM (Método C): [m/z]: 353,98

20 **Quinolin-8-ilamida del ácido Pirazin-2-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 230)**

De forma similar usando la ruta 18 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (300 mg, 2,08 mmol), cloruro de pirazin-2-sulfonilo 443 (482 mg, 2,7 mmol), piridina (3 ml), DMAP (cat.) y DCM (2 ml) dio el compuesto del título (102 mg, 13 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

25 **EOAI3351196 VIT-1940**

MW: 286,31

HPLCEM (Método C): [m/z]: 286,99

30 **Quinolin-8-ilamida del ácido Tiazol-2-sulfónico (231)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (250 mg, 1,73 mmol), cloruro de tiazol-2-sulfonilo (Intermedio 444) (413 mg, 2,25 mmol), piridina (2 ml), DMAP (cat.) y DCM (2 ml) dio el compuesto del título (110 mg, 15 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

35 **EOAI3351375 VIT-1951**

MW: 290,96

HPLCEM (Método C): [m/z]: 291,96

40 **(6-Trifluorometoxi-quinolin-8-il)-amida del ácido 6-Trifluorometil-piridin-3-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 232)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-trifluorometoxi-quinolin-8-ilamina (Intermedio 46) (75 mg, 0,32 mmol), cloruro de 6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (96 mg, 0,39 mmol), DMAP (cat.), piridina (0,05 ml, 0,65 mmol) y DCM (2 ml) dio el compuesto del título (60 mg, 42 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

45 **EOA13356105 VIT-2021**

MW: 437,31

HPLCEM (Método C): [m/z]: 438

50 **(5-Trifluorometil-quinolin-8-il)-amida del ácido 6-Trifluorometil-piridin-3-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 233)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-trifluorometil-quinolin-8-ilamina (Intermedio 45) (100 mg, 0,47 mmol), cloruro de 6-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (138 mg, 0,56 mmol), piridina (0,08 ml, 0,94 mmol), DMAP (cat.) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (25 mg, 13 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (50:50) como el eluyente.

55 **EOA13356956 VIT-2035**

MW: 421,31

HPLCEM (Método C): [m/z]: 421,9

60 **(5-Trifluorometil-quinolin-8-il)-amida del ácido Piridin-2-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 234)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-trifluorometil-quinolin-8-ilamina (Intermedio 45) (125 mg, 0,58 mmol), cloruro de piridin-2-sulfonilo (Intermedio 18) (125 mg, 0,70 mmol), piridina (0,09 ml, 1,17 mmol), DMAP (cat.) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (65 mg, 31 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (50:50) como el eluyente.

65 **EOAI3356957 VIT-2034**

MW: 353,31

HPLCEM (Método C): [m/z]: 354

(6-Trifluorometoxi-quinolin-8-il)-amida del ácido Piridin-2-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 235)

5

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-trifluorometoxi-quinolin-8-ilamina (Intermedio 46) (110 mg, 0,48 mmol), cloruro de piridin-2-sulfonilo (Intermedio 18) (102 mg, 0,57 mmol), piridina (0,08 ml, 0,96 mmol), DMAP (cat.) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (100 mg, 56 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (50:50) como el eluyente.

10 **EOAI3356958 VIT-2033**

MW: 369,31

HPLCEM (Método C): [m/z]: 370

(6-Fluoro-quinolin-8-il)-amida del ácido Piridin-2-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 236)

15

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-fluoroquinolin-8-ilamina (Intermedio48) (125 mg, 0,77 mmol), cloruro de piridin-2-sulfonilo (Intermedio 18) (163 mg, 0,92 mmol), piridina (0,12 ml, 1,54 mmol), DMAP (cat.) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (100 mg, 43 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (50:50) como el eluyente.

20 **EOA13357160 VIT-2054**

MW: 303,31

HPLCEM (Método C): [m/z]: 304

Piridin-3-sulfónico ácido (6-trifluorometoxi-quinolin-8-il)-amida (Compuesto de Ejemplo 237)

25

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-(trifluorometoxi)quinolin-8-ilamina (Intermedio 46) (110 mg, 0,48 mmol), cloruro de piridin-3-sulfonilo (Intermedio 17) (102 mg, 0,57 mmol), piridina (0,08 ml, 0,96 mmol), DMAP (cat.) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (150 mg, 85 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (50:50) como el eluyente.

30 **EOA13357161 VIT-2056**

MW: 369,31

HPLCEM (Método C): [m/z]: 370

(6-Trifluorometoxi-quinolin-8-il)-amida del ácido 6-Ciano-piridin-3-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 238)

35

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-(trifluorometoxi)quinolin-8-ilamina (Intermedio 46) (125 mg, 0,54 mmol), cloruro de 6-ciano-piridin-3-sulfonilo (Intermedio 19) (132 mg, 0,65 mmol), piridina (0,09 ml, 1,09 mmol), DMAP (cat.) y DCM (10 ml) dio el compuesto del título (75 mg, 35 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (50:50) como el eluyente.

40 **EOA13357162 VIT-2057**

MW: 394,32

HPLCEM (Método C): [m/z]: 394,9

(6-Fluoro-quinolin-8-il)-amida del ácido 6-Ciano-piridin-3-sulfónico (239)

45

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-fluoroquinolin-8-ilamina (Intermedio 48) (125 mg, 0,77 mmol), cloruro de 6-ciano-piridin-3-sulfonilo (Intermedio 19) (187 mg, 0,92 mmol), piridina (121 mg, 1,54 mmol), DMAP (cat.) y DCM (10 ml) dio el compuesto del título (67 mg, 26 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (50:50) como el eluyente.

50 **EOAI3357163 VIT-2055**

MW: 328,32

HPLCEM (Método C): [m/z]: 329

(5-Trifluorometil-quinolin-8-il)-amida del ácido 5-Ciano-piridin-2-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 240)

55

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-(trifluorometil)quinolin-8-ilamina (Intermedio 45) (125 mg, 0,58 mmol), cloruro de 6-ciano-piridin-3-sulfonilo (Intermedio 19) (142 mg, 0,70 mmol), piridina (0,09 ml, 1,17 mmol), DMAP (cat.) y DCM (10 ml) dio el compuesto del título (115 mg, 52 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (50:50) como el eluyente.

60 **EOAI3357164 VIT-2058**

MW: 378,32

HPLCEM (Método C): [m/z]: 379

65

N-Quinazolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 241)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, quinazolin-8-ilamina (Intermedio 480) (60 mg, 0,41 mmol), cloruro de sulfonil benceno (94 mg, 0,53 mmol), DMAP (cat.) y piridina (1 ml) a 150 °C durante 2,5 h, dio el compuesto del título (30 mg, 54 %) después de la purificación por cromatografía en columna con

5 DCM como el eluyente.
EOAI3366418 VIT-2354

MW: 285,33

HPLCEM: (Método E): [m/z]: 286

10 **Procedimiento general 58: N-[1,5]naftiridin-4-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 242)**

Se añadió [1,5]naftiridin-4-ilamina (Intermedio 486) (60 mg, 0,41 mmol) a una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral; 25 mg, 0,53 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C seguido de una solución de cloruro de bencensulfonilo (95 mg, 0,53 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de completarse, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (98:2) como el eluyente para dar el compuesto del título (30 mg, 30 %).

EOAI3366688 VIT-2366

20 MW: 285,33

HPLCEM (Método E): [m/z]: 286,30

RUTA 15 (véase anteriormente)

25 **Procedimiento general 28: 2-Nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 6)**

Se añadió cloruro de 2-Nitrobencensulfonilo (1,15 g, 5,21 mmol) a una solución agitada de 8-aminoquinolina (500 mg, 3,47 mmol) y TEA (0,72 ml, 5,21 mmol) en DCM (5 ml), a 0 °C, en argón. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y una solución sat. de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (980 mg, 86 %).

EOAI3334108 VIT-1248

30 MW: 329,33

HPLCEM (Método A): [m/z]: 329,95

35

4-Fluoro-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 30)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 8-aminoquinolina (500 mg, 3 mmol) y cloruro de 2-nitro-4-fluorobencensulfonilo (Intermedio 220) (914 mg, 4 mmol) dio el compuesto del título (1,10 g, 91 %).

40 EOAI3335057 VIT-1334

MW: 347,32

HPLCEM (Método A): [m/z]: 347,90

45 **2-Nitro-N-quinolin-8-il-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 32)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 8-aminoquinolina (500 mg, 3 mmol) y cloruro de 2-nitro-4-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo (990 mg, 3 mmol) dio el compuesto del título (1,22 g, 99 %).

EOAI3335059 VIT-1336

50 MW: 397,34

HPLCEM (Método A): [m/z]: 397,90

4,5-Dimetil-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 147)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 8-aminoquinolina (0,25 g, 1,73 mmol) y cloruro de dimetil-2-nitro-bencensulfonilo (0,47 g, 1,9 mmol) dio el compuesto del título (0,54 g, 80 %).

55 MW: 357,38

HPLCEM (Método B): [m/z]: 358

60 **4-Metoxi-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 34)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 8-aminoquinolina (220 mg, 2 mmol) y cloruro de 4-metoxi-2-nitrobencen-1-sulfonilo (420 mg, 2 mmol) dio el compuesto del título (406 mg, 74 %) después de la purificación por cromatografía en columna con elución en gradiente heptano / EtOAc (50:50 - 0:100).

EOAI3335137 VIT-1344

65 MW: 359,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 360

***N*-(2-Metil-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 149)**

5 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 2-metil-quinolin-8-ilamina (Intermedio **22**) (417 mg, 2,64 mmol) y cloruro de 2-nitrobenzensulfonilo (643 mg, 2,64 mmol) dio el compuesto del título (423 mg, 47 %).

MW: 343,36

HPLCEM (Método B): [m/z]: 344

10 2-Nitro-4-metoxi-*N*-(2-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 150)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 2-metil-quinolin-8-ilamina (Intermedio **22**) (500 mg, 3,1 mmol) y cloruro de 4-metoxi-2-nitrobenzensulfonilo (826 mg, 3,4 mmol) y DMAP (19 mg, 1,5 mmol) dio el compuesto del título (600 mg, 51 %).

15 MW: 373,39

HPLCEM (Método C): [m/z]: ES-:372

4-Metil-2-nitro-*N*-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 151)

20 De forma similar usando la ruta 15 procedimiento general 28, 8-aminoquinolina (1,89 g 13,0 mmol), cloruro de 2-nitro-4-metilbencensulfonilo (Intermedio **20**) (3,1 g, 13,0 mmol) y TEA (2,75 ml, 19,7 mmol) dio el compuesto del título (3,2 g, 71 %) después de trituración a partir de pentano.

MW: 343,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 344

25

***N*-(6-Metoxiquinolin-8-il)-2-nitrobencensulfonamida (Intermedio 152)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 6-metoxiquinolin-8-amina (Intermedio **23**) (350 mg, 2,01 mmol) y cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (533 mg, 2,41 mmol) dio el compuesto del título (460 mg, 64 %).

30

MW: 359,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: ES-:358

***N*-(6-Metoxiquinolin-8-il)-4-metil-2-nitrobencensulfonamida (Intermedio 153)**

35 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 6-metoxiquinolin-8-amina (Intermedio **23**) (120 mg, 0,69 mmol) y cloruro de 4-metil-2-nitrobencensulfonilo (Intermedio 20) (186 mg, 1,03 mmol) dio el compuesto del título (150 mg, 58 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 373,39

40 HPLCEM (Método C): [m/z]: 374

***N*-(6-Metoxiquinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometilbencensulfonamida (Intermedio 154)**

45 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 6-metoxiquinolin-8-amina (Intermedio **23**) (150 mg, 0,86 mmol), cloruro de 2-nitro-(4-trifluorometil)bencensulfonilo (373 mg, 0,13 mmol) dio el compuesto del título (200 mg, 54 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 427,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 428

50 *N*-(5-Cloroquinolin-8-il)-4-metil-2-nitrobencensulfonamida (Intermedio 155)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 5-cloro-8-aminoquinolina (Intermedio **27**) (150 mg, 0,84 mmol), cloruro de 2-nitro-4-metilbencensulfonilo (Intermedio 20) (228 mg, 1,26 mmol) dio el compuesto del título (170 mg, 54 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

55

MW: 377,81

HPLCEM (Método C): [m/z]: 378

***N*-(5-Cloroquinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometilbencensulfonamida (Intermedio 156)**

60

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 5-cloroquinolin-8-amina (Intermedio **27**) (50 mg, 0,28 mmol), cloruro de 2-nitro-4-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo (162 mg, 0,56 mmol) dio el compuesto del título (120 mg, 50 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 431,78

65 HPLCEM (Método C): [m/z]: 432

2-Nitro-N-quinoxalin-5-il-bencensulfonamida (Intermedio 243)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, quinoxalin-5-ilamina (Intermedio 482) (540 mg, 3,7 mmol), cloruro de 2-nitro-bencensulfonilo (986 mg, 4,46 mmol), piridina (0,9 ml, 7,44 mmol) y DCM (10 ml) dio el compuesto del título (679 mg, 56 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 330,32

HPLCEM (Método C): [m/z]: 331

N-(6-Fluoro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 244)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 6-fluoroquinolin-8-ilamina (Intermedio 48) (320 mg, 1,97 mmol), cloruro de 2-nitro-bencensulfonilo (523 mg, 2,37 mmol), piridina (2 ml) durante 16 h dio el compuesto del título (520 mg, 76 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 347,33

HPLCEM (Método C): [m/z]: 348

N-(5-Fluoro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 245)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 5-fluoro-quinolin-8-ilamina (Intermedio 50) (350 mg, 2,0 mmol), cloruro de 2-nitro-bencensulfonilo (575 mg, 2,59 mmol), piridina (0,35 ml, 4,3 mmol) y DCM (12 ml) dio el compuesto del título (470 mg, 63 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 347,33

HPLCEM (Método C): [m/z]: 348

N-(5-Cloro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 246)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 26, 5-cloro-quinolin-8-ilamina (Intermedio 27) (380 mg, 2,13 mmol), cloruro de 2-nitro-bencensulfonilo (566 mg, 2,56 mmol), piridina (0,34 ml, 4,26 mmol) y DCM (12 ml) dio el compuesto del título (610 mg, 79 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (1:1) como el eluyente.

MW: 363,77

HPLCEM (Método C): [m/z]: 364

4-Metil-N-(3-metilquinolin-8-il)-2-nitrobencensulfonamida (Intermedio 157)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 3-metilquinolin-8-amina (Intermedio 31) (80 mg, 0,50 mmol), cloruro de 4-metil-2-nitrobencensulfonilo (Intermedio 20) (140 mg, 0,60 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (145 mg, 80 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 357,39

HPLCEM (Método C): [m/z]: 358

N-(3-Metilquinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometilbencensulfonamida (Intermedio 158)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 3-metil-8-aminoquinolina (Intermedio 31) (70 mg, 0,44 mmol), cloruro de 2-nitro-4-(trifluorometil)bencensulfonilo (150 mg, 0,53 mmol) y DMAP (cat.) dio el compuesto del título (120 mg, 66 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 411,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 412,50

N-(5-Metilquinolin-8-il)-2-nitrobencensulfonamida (Intermedio 159)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-metilquinolin-8-amina (Intermedio 44) (690 mg, 4,38 mmol) y cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (1,15 g, 5,24 mmol) dio el compuesto del título (820 mg, 57 %). La estructura se confirmó por RMN ¹H.

N-(5-Metoxiquinolin-8-il)-2-nitrobencensulfonamida (Intermedio 160)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 6-metoxiquinolin-8-amina (Intermedio 67) (350 mg, 2,01 mmol) y cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (533 mg, 2,41 mmol) dio el compuesto del título (460 mg, 64 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 359,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 360

N-(4-Cloro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 247)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 4-cloro-quinolin-8-ilamina (Intermedio 464) (1,5 g, 8,43 mmol), cloruro de 2-nitrobencen-1-sulfonilo (2,43 g, 11,0 mmol), DMAP (cat), piridina (2 ml, 25,28 mmol) en DCM (70 ml) durante 3 h a temperatura ambiente dio el compuesto del título (2,3 g, 74 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 363,78

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 363,92

10 N-(5-Fluoro-quinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 248)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-fluoro-quinolin-8-ilamina (Intermedio 50) (280 mg, 1,73 mmol), cloruro de 2-nitro-4-trifluorometilbencensulfonilo (0,6 g, 2,07 mmol), DMAP (cat), piridina (0,42 ml, 5,19 mmol) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (420 mg, 59 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (98:2) como el eluyente.

MW: 412,33

HPLCEM (Método C): [m/z]: 415,93

20 Metil éster del ácido 3-Nitro-4-(quinolin-8-ilsulfamoil)-benzoico (Intermedio 249)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (0,60 g, 4,16 mmol), metil éster del ácido 4-clorosulfonil-3-nitro-benzoico (Intermedio 438) (1,5 g, 5,41 mmol), DMAP (cat), piridina (6 ml) y DCM (3 ml) dio el compuesto del título (0,65 g, 40 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (80:20) como el eluyente.

25 MW: 387,0

HPLCEM (Método C): [m/z]: 388

4-Ciano-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 250)

30 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (0,60 g, 4,16 mmol), cloruro de 4-ciano-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 217) (1,33 g, 5,41 mmol), DMAP (cat), piridina (5 ml) y DCM (3 ml) dio el compuesto del título (0,65 g, 46 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

MW: 354,0

35 HPLCEM (Método C): [m/z]: 355

2-Nitro-N-(4-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 251)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 4-trifluorometil-quinolin-8-ilamina (Intermedio 469) (350 mg, 1,65 mmol), cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (474 mg, 12,1 mmol), DMAP (cat), piridina (2 ml) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (400 mg, 60 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (80:20) como el eluyente.

40 MW: 397,34

HPLCEM (Método C): [m/z]: 398

45 4-Cloro-2-nitro-N-(4-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 252)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 4-trifluorometil-quinolin-8-ilamina (Intermedio 469) (325 mg, 1,53 mmol), cloruro de 4-cloro-2-nitrobencensulfonilo (Intermedio 454) (507 mg, 1,99 mmol), DMAP (cat.), piridina (0,5 ml), y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (400 mg, 60 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

50 MW: 431,78

HPLCEM (Método C): [m/z]: 432

55 2-Nitro-N-(5-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 253)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-trifluorometil-quinolin-8-ilamina (Intermedio 45) (260 mg, 1,2 mmol), cloruro de 2-nitrobencen-1-sulfonilo (597 mg, 2,69 mmol), DMAP (cat) y piridina (0,3 ml, 3,67 mmol) en DCM (5 ml) dio el compuesto del título (275 mg, 56 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

60 MW: 397,0

HPLCEM (Método C): [m/z]: 398

4-Cloro-2-nitro-N-(5-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 254)

65 De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-trifluorometil-quinolin-8-ilamina (Intermedio 45) (390 mg, 1,83 mmol), cloruro de 4-cloro-2-nitrobencen-1-sulfonilo (Intermedio 454) (565 mg, 2,22 mmol),

DMAP(cat) y piridina (0,3 ml, 5,55 mmol) en DCM (7 ml) dio el compuesto del título (370 mg, 46 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

MW: 431,0

HPLCEM (Método C): [m/z]: 431,9

5

N-(2-Cloro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 255)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, cloruro de 2-nitrobencen-1-sulfonilo (800 mg, 3,65 mmol), 2-cloro-quinolin-8-ilamina (Intermedio 26), piridina (0,67 ml, 0,8 mmol) y DMAP (cat.) en DCM (30 ml) dio el compuesto del título (800 mg, 80 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 363,78

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 363,9

10

5-Cloro-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4-fluoro-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 256)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, usando 5-cloro-quinolin-8-ilamina (Intermedio 27) (750 mg, 4,2 mmol), cloruro de 5-cloro-4-fluoro-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 218) (1,5 g, 5,4 mmol), DMAP (cat), piridina (8 ml) y DCM (15 ml) dio el compuesto del título (210 mg, 12 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 416

HPLCEM (Método C): [m/z]: 416,9

20

N-(5-Cloro-quinolin-8-il)-4,5-difluoro-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 257)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-cloro-quinolin-8-ilamina (Intermedio 27) (400 mg, 2,2 mmol), cloruro de 4,5-difluoro-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 219) (750 mg, 2,9 mmol), DMAP (cat.) y piridina (5 ml) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (125 mg, 14 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 399,76

HPLCEM (Método C): [m/z]: 400,1

25

30

4-Cloro-N-(2-cloro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 258)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, cloruro de 4-cloro-2-nitrobencen-1-sulfonilo (Intermedio 454) (0,86 g, 3,37 mmol), 2-cloro-quinolin-8-ilamina (Intermedio 26) (0,5 g, 2,80 mmol), DMAP (cat), piridina (0,68 ml, 8,42 mmol) y DCM (10 ml) dio el compuesto del título (0,25 g, 23 %) después de la purificación por cromatografía en columna DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

MW: 398,23

HPLCEM: (Método C) : [m/z]: 398

35

40

Quinolin-8-ilamida del ácido 3-Nitro-piridin-2-sulfónico (Intermedio 259)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (1,3 g, 9,36 mmol), cloruro de 3-nitro-piridin-2-sulfonilo 445 (2,7 g, 12,2 mmol), piridina (2,25 ml, 28,1 mmol), DMAP (cat.) y DCM (100 ml) dio el compuesto del título (1,3 g, 42 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 330,32

LCMS: (Método C): [m/z]: 331,2

45

50

Metil éster del ácido 8-(2-Nitro-bencensulfoniloamino)-quinolin-4-carboxílico (Intermedio 260)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, metil éster del ácido 8-amino-quinolin-4-carboxílico (Intermedio 475) (370 mg, 1,38 mmol), cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (530 mg, 2,3 mmol), DMAP (cat.), piridina (0,44 ml, 5,4 mmol) y DCM (15 ml) dio el compuesto del título (500 mg, 70 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

MW: 387,37

HPLCEM (Método C): [m/z]: 388

55

60

N-BenzoTiazol-4-il-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 261)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (1,7 g, 7,9 mmol), benzotiazol-4-ilamina (Intermedio 222) (1,0 g, 6,6 mmol), DMAP (cat), piridina (2 ml, 24,8 mmol) y DCM (10 ml) a 0 °C durante 5 h, dio el compuesto del título (1,0 g, 45 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65

MW: 335,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 336

N-(5-Cloro-quinolin-8-il)-4-metanesulfonyl-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 262)

5

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 5-cloro-quinolin-8-ilamina (Intermedio 27) (200 mg, 1,12 mmol), cloruro de 4-metanesulfonyl-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 439) (456 mg, 1,46 mmol), DMAP (cat.) y piridina (5 ml) dio el compuesto del título (350 mg, 60 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

10

MW: 441,87

HPLCEM: (Método E): [m/z]: 442

4-Cloro-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 263)

15

De forma similar usando la ruta 18 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (420 mg, 2,91 mmol), cloruro de 4-cloro-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 454) (1,1 g, 4,37 mmol), piridina (1,5 ml), DMAP (cat.) y DCM (10 ml) dio el compuesto del título (280 mg, 16 %) después de la purificación por cromatografía en columna con elución n-hexano / EtOAc (90:10).

MW: 363,78

20

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 364

5-Metoxi-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 264)

25

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (950 mg, 6,59 mmol), cloruro de 5-metoxi-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 447) (2,15 g, 8,57 mmol), piridina (4 ml), DMAP (cat.) y DCM (8 ml) dio el compuesto del título (690 mg, 30 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (80:20) como el eluyente.

MW: 359,36

30

HPLCEM (Método C): [m/z]: 359,90

4-Metil-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 265)

35

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (1,4 g, 9,72 mmol), cloruro de 4-metil-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 448) (2,97 g, 12,6 mmol), piridina (7 ml) DMAP (cat.) y DCM (30 ml) dio el compuesto del título (1,5 g, 45 %), después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

MW: 343,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 344

40

5-Metil-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 266)

45

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (0,350 g, 2,4 mmol), cloruro de 5-metil-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 449) (0,86 g, 3,6 mmol), piridina (1 ml) DMAP (cat) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (100 mg, 12 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (10:90) como el eluyente. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

5-Fluoro-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 267)

50

De forma similar usando la ruta 18 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (1,6 g, 11,1 mmol), cloruro de 5-fluoro-2-nitrobencensulfonilo (Intermedio 450) (3,4 g, 14,4 mmol), piridina (4,48 ml, 55,5 mmol), DMAP (cat.) y DCM (6 ml) dio el compuesto del título (0,95 g, 25 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (50:50) como el eluyente. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

2-Metil-6-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 268)

55

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (1,6 g, 11,1 mmol), cloruro de 2-metil-6-nitrobencensulfonilo (Intermedio 451) (3,5 g, 14,4 mmol), piridina (10 ml), DMAP (cat.) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (1,5 g, 39 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (85:15) como el eluyente.

60

MW: 343,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 344

4-Fluoro-5-metil-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 269)

65

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, cloruro de 4-fluoro-5-metil-2-nitrobencensulfonilo (Intermedio 452) (1,6 g, 6,3 mmol), 8-aminoquinolina (700 mg, 4,86 mmol), DMAP (cat.),

piridina (5 ml) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (520 mg, 52 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

MW: 361,35

HPLCEM (Método C): [m/z]: 362

5

2-Nitro-N-quinolin-8-il-5-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 270)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (550 mg, 3,8 mmol), 2-nitro-5-trifluorometil-cloruro de bencensulfonilo (Intermedio 453) (1,43 g, 4,9 mmol), DMAP (cat.), piridina (4 ml) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (490 mg, 32 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

MW: 397,34

HPLCEM (Método C): [m/z]: 398,34

10

15 **2-Nitro-N-quinolin-8-il-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida (Intermedio 271)**

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, 8-aminoquinolina (500 mg, 3,47 mmol), cloruro de 2-nitro-4-trifluorometoxi-bencensulfonilo (Intermedio 221) (1,4 g, 4,51 mmol), piridina (5 ml), DMAP (cat.) y DCM (3 ml) dio el compuesto del título (500 mg, 35 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

MW: 413,33

HPLCEM (Método C):[m/z]: 414

20

N-(5-Cloro-quinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 272)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 27, cloruro de 2-nitro-4-trifluorometilbencensulfonilo (Intermedio 461) (1,24 g, 4,29 mmol), 5-cloro-quinolin-8-ilamina (Intermedio 27) (0,64 g, 3,58 mmol), DMAP (cat.), piridina (0,86 ml, 10,7 mmol) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (700 mg, 45 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 431,78

HPLCEM: (Método C):[m/z]: 432,9

25

30

4-Cloro-N-(5-ciano-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 273)

De forma similar usando la ruta 14 procedimiento general 58, 8-aminoquinolina-5-carbonitrilo (Intermedio 472) (100 mg, 0,5 mmol), cloruro de 4-cloro-2-nitrobencensulfonilo (Intermedio 454) (166 mg, 0,65 mmol), NaH (60 % dispersión en aceite mineral, 26 mg, 0,65 mmol) y THF (2 ml) dio el compuesto del título (60 mg, 26 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (50:50) como el eluyente.

MW: 388,79

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 389,30

35

40

Procedimiento general 29: 2-Amino-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 8)

Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (4,11 g, 18,2 mmol) a una solución de 2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 6**) (2,0 g, 6,07 mmol) en EtOH (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en EtOAc (40 ml) y se enfrió en un baño de hielo, la mezcla se basificó con amoníaco acuoso. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se descartó. Los filtrados orgánicos combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,82 g, 53 %).

EOAI3334101 VIT-1250

MW: 299,35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 299,95

45

50

55 **2-Amino-4-fluoro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 31)**

De forma similar usando la ruta 15 procedimiento general 29, 4-fluoro-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 30**) (1,1 g, 3,17 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (4,29 g, 19 mmol) dio el compuesto del título (900 mg, 90 %).

EOAI3335058 VIT-1335

MW: 317,34

HPLCEM (Método A): [m/z]: 317,95

60

2-Amino-N-quinolin-8-il-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 35)

De forma similar usando la ruta 15 procedimiento general 29, 2-nitro-N-quinolin-8-il-4-trifluorometil-

65

bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 32**) (1,22 g, 3,07 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (3,46 g, 15,4 mmol) dio el compuesto del título (797 mg, 71 %).

EOAI3335138 VIT-1345

MW: 367,35

5 HPLCEM (Método A): [m/z]: 368

2-Amino-4,5-dimetil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 164)

10 De forma similar usando la ruta 15 procedimiento general 29, 4,5-dimetil-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio **147**) (0,52 g, 1,45 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (1,37 g, 7,26 mmol) dio el compuesto del título (0,31 g, 66 %).

MW: 327,4

HPLCEM (Método B): [m/z]: 328

15 **2-Amino-4-metoxi-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 13)**

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 4-metoxi-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 34**) (600 mg, 1,6 mmol), cloruro de estaño (II) (950 mg, 5,0 mmol) y HCl 6 N (2 gotas) dio el compuesto del título (300 mg, 54 %).

20 **EOAI3334330 VIT-1259**

MW: 329,37

HPLCEM (Método A): [m/z]: 330

2-Amino-N-(2-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 15)

25

De forma similar usando la ruta 15 procedimiento general 29, N-(2-metilquinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio **149**) (423 mg, 1,23 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (701 mg, 3,70 mmol) dio el compuesto del título (1 82 mg, 47 %) después de la purificación por cromatografía en columna con elución en gradiente DCM / MeOH (99:1 - 95:5).

30 **EOAI3334315 VIT-1264**

MW: 313,37

HPLCEM (Método A): [m/z]: 313,90

2-Amino-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4-metanesulfonil-bencensulfonamida (Intermedio 274)

35

De forma similar usando la ruta 15 procedimiento general 29, N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4-metanesulfonil-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 262 (350 mg, 0,79 mmol), SnCl₂ (399 mg, 4,76 mmol) y EtOH (12 ml) dio el compuesto del título (205 mg, 63 %) después de trituración a partir de DCM: pentano

MW: 411,89

40 HPLCEM (Método C): [m/z]: 412

2-Amino-4-metoxi-N-(2-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 12)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 2-nitro-4-metoxi-N-(2-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 150) (550 mg, 1,4 mmol), cloruro de estaño (II) (838 mg, 4,4 mmol) y HCl 6 N (2 gotas) dio el compuesto del título (350 mg, 70 %).

45

EOAI3334329 VIT-1258

MW: 343,40

HPLCEM (Método A): [m/z]: 344

50 **2-Amino-4-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 14)**

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 4-metil-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio **151**) (3,2 g, 9,3 mmol), cloruro de estaño (II) (5,3 g, 2,79 mmol) y HCl 6 N (2 ml) dio el compuesto del título (500 mg, 17 %).

55

EOAI3334331 VIT-1260

MW: 313,37

HPLCEM (Método A): [m/z]: 313,95

2-Amino-N-(6-metoxiquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 169)

60

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, N-(6-metoxiquinolin-8-il)-2-nitrobencensulfonamida (Intermedio **152**) (460 mg, 1,17 mmol), cloruro de estaño (II) (886 mg, 4,68 mmol) y HCl 6 N (3 gotas) dio el compuesto del título (260 mg, 68 %). La estructura se confirmó por RMN ¹H.

65 **2-Amino-N-(4-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 275)**

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, N-(4-cloro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 246) (2,3 g, 6,32 mmol), SnCl₂ (5,99 g, 31,6 mmol) y HCl 6 N (cat.) en EtOH (30 ml) a 90 °C durante 22 h dio el compuesto del título (1,35 g, 64 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 MW: 333,80
HPLCEM (Método C): [m/z]: 335,1

2-Amino-N-(5-fluoro-quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 276)

10 De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, N-(5-fluoro-quinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 248) (0,42 g, 1,01 mmol), SnCl₂ (0,96 g, 5,06 mmol), HCl 6 N (cat.) y EtOH (6 ml) a 85 °C durante 24 h dio el compuesto del título (200 mg, 52 %).

MW: 385,34
HPLCEM (Método C): [m/z]: 385,98

15 **Metil éster del ácido 3-Amino-4-(quinolin-8-ilsulfamoil)-benzoico (Intermedio 277)**

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, metil éster del ácido 3-nitro-4-(quinolin-8-ilsulfamoil)-benzoico (Intermedio 249) (0,65 g, 1,67 mmol), SnCl₂ (1,6 g, 8,3 mmol), 4-5 gotas de HCl conc. y EtOH (15 ml) a 85 °C durante 5 h dio el compuesto del título (0,53 g, 88 %).

20 MW: 357,0
HPLCEM (Método C): [m/z]: 358

2-Amino-4-ciano-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 278)

25 De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 4-ciano-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 250) (0,63 g, 1,77 mmol), SnCl₂ (2,0 g, 10,6 mmol), HCl conc. (5 gotas) y EtOH (15 ml) dio el compuesto del título (0,36 g, 61 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 324,36
30 HPLCEM (Método C):[m/z]: 325

2-Amino-N-(4-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 279)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 2-nitro-N-(4-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 251) (0,4 g, 1,0 mmol), SnCl₂ (0,76 g, 4,03 mmol), HCl 6 N (2 gotas) y EtOH (15 ml) dio el compuesto del título (300 mg, 81 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 MW: 367,35
HPLCEM (Método C): [m/z]: 368

40 2-Amino-4-cloro-N-(4-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 280)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 4-cloro-2-nitro-N-(4-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 252) (365 mg, 0,84 mmol), SnCl₂ (637 mg, 3,37 mmol), HCl 6 N (2 gotas) y EtOH (15 ml) dio el compuesto del título (340 mg, 100 %).

45 MW: 401,80
HPLCEM (Método C): [m/z]: 401,9

2-Amino-N-(5-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 281)

50 De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 2-nitro-N-(5-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 253) (275 mg, 0,69 mmol), SnCl₂ (526 mg, 3,46 mmol), HCl conc. (5 gotas) y EtOH (10 ml) dio el compuesto del título (230 mg, 90 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 367,0
55 HPLCEM: (Método C): [m/z]:368

2-Amino-4-cloro-N-(5-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 282)

60 De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 4-cloro-2-nitro-N-(5-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 254) (370 mg, 0,86 mmol), SnCl₂ (967 mg, 5,15 mmol), HCl conc. (4-5 gotas) y EtOH

(15 ml) dio el compuesto del título (340 mg, 98 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 401,0
65 HPLCEM (Método C): [m/z]: 411

2-Amino-N-(2-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 283)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, N-(2-cloro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 255) (0,80 g, 2,2 mmol), SnCl₂ (1,7 g, 8,8 mmol), HCl 6 N (2 gotas) y EtOH (15 ml) dio el compuesto del título (0,59 g, 80 %) que se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

5 MW: 333,80
HPLCEM (Método C): [m/z]: 334

2-Amino-5-cloro-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4-fluoro-bencensulfonamida (Intermedio 284)

10 De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 5-cloro-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4-fluoro-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 285) (210 mg, 5,0 mmol), SnCl₂ (382 mg, 2,0 mmol), HCl 6 N (4 gotas) y EtOH (5 ml) durante 30 h a 90 °C dio el compuesto del título (150 mg, 77 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 386,23
15 HPLCEM (Método C): [m/z]: 387

2-Amino-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4,5-difluoro-bencensulfonamida (Intermedio 285)

20 De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4,5-difluoro-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 257) (125 mg, 0,31 mmol), SnCl₂ (238 mg, 1,25 mmol), HCl 6 N (3 gotas) y EtOH (3 ml) durante 3,5 h a 85 °C dio el compuesto del título (95 mg, 72 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 369,78
25 HPLCEM (Método C): [m/z]: 370

2-Amino-4-cloro-N-(5-ciano-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 286)

30 De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 4-cloro-N-(5-ciano-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 273) (90 mg, 0,2 mmol), SnCl₂ (28 mg, 1,3 mmol), HCl 6 N (cat) y EtOH (6 ml) a 85 °C durante 3 h dio el compuesto del título (100 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 358,81
35 HPLCEM (Método C): [m/z]: 359,30

2-Amino-4-cloro-N-(2-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 287)

40 De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 4-cloro-N-(2-cloro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 258) (0,36 g, 0,63 mmol), SnCl₂ (0,36 g, 1,88 mmol) y EtOH (10 ml) a 90 °C durante 4 h dio el compuesto del título (0,11 g, 46 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99,5:0,5) como el eluyente.

MW: 368,24
45 LCMS: (Método C): [m/z]: 369

Metil éster del ácido 8-(2-Amino-bencensulfoniloamino)-quinolin-4-carboxílico (Intermedio 288)

45 De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, metil éster del ácido 8-(2-nitro-bencensulfoniloamino)-quinolin-4-carboxílico (Intermedio 260) (0,62 g, 1,6 mmol), SnCl₂ (1,3 g, 6,4 mmol), HCl 6 N (2 gotas) y MeOH (15 ml) a 80 °C durante 48 h dio el compuesto del título (270 mg, 50 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 357,39
50 HPLCEM (Método C): [m/z]: 358

2-Amino-N-benzotiazol-4-il-bencensulfonamida (Intermedio 289)

55 De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, de N-benzotiazol-4-il-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 261) (375 mg, 1,1 mmol), SnCl₂ (847 mg, 4,5 mmol), HCl 6 N (1,3 ml) y EtOH (4 ml) dio compuesto del título (240 mg, 70,4 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 305,38
60 HPLCEM (Método C): [m/z]: 306,2

2-Amino-N-(6-fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 290)

65 De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, N-(6-fluoro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 244) (520 mg, 1,49 mmol), SnCl₂ (983 mg, 5,99 mmol), HCl 6 N (3 gotas) y EtOH (10 ml) durante 4 h a 80 °C dio el compuesto del título (410 mg, 86 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

2-Amino-N-(5-fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 291)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, N-(5-Fluoro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 245) (470 mg, 1,35 mmol), SnCl₂ (770 mg, 4,06 mmol), HCl 6 N (6 gotas) y EtOH (10 ml) durante 6 h a 85 °C dio el compuesto del título (350 mg, 82 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional,
 5 MW: 317,34
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 318

10 2-Amino-4-cloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 292)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 4-cloro-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 263) (280 mg, 0,77 mmol), SnCl₂ (383 mg, 3,08 mmol), HCl 6 N (2 gotas) y EtOH (4 ml) durante 6 h a 85 °C dio el compuesto del título (152 mg, 59 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (97:3) como el eluyente.
 15 MW: 333,80
 HPLCEM (Método C):[m/z]: 334

20 2-Amino-5-metoxi-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 293)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 5-metoxi-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 264) (690 mg, 1,9 mmol), SnCl₂ (1,45 g, 7,68 mmol), HCl 6 N (2 gotas) y EtOH (12 ml) a 85 °C durante 6 h dio el compuesto del título (450 mg, 71 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 25 MW: 329,38
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 330

2-Amino-4-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 294)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 4-metil-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 265) (1,3 g, 3,79 mmol), SnCl₂ (2,87 g, 15,1 mmol), HCl 6 N (2 gotas) y EtOH (10 ml) a 85 °C durante 6 h dio el compuesto del título (540 mg, 45 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 30 MW: 313,38
 35 HPLCEM (Método C): [m/z]: 314

2-Amino-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 295)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, N-(5-cloro-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 246) (600 mg, 1,64 mmol), SnCl₂ (940 mg, 4,94 mmol), HCl 6 N (5-6 gotas) y EtOH (12 ml) a 80 °C durante 3 h, dio el compuesto del título (375 mg, 55 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 40 MW: 333,79
 45 HPLCEM (Método C): [m/z]: 334

2-Amino-5-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 296)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 5-metil-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 266) (350 mg, 1,02 mmol), SnCl₂ (773 mg, 4,08 mmol), HCl 6 N (5 gotas) y EtOH (5 ml), a 80 °C durante 2 h dio el compuesto del título (160 mg, 50 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (98:2) como el eluyente.
 50 MW: 313,37
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 314

55 2-Amino-5-fluoro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 297)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 5-fluoro-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 267) (0,60 g, 1,72 mmol), SnCl₂ (1,31 g, 6,91 mmol), HCl 6 N (6 gotas) y EtOH (7 ml) dio el compuesto del título (610 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 60 MW: 317,33
 HPLCEM (Método C): [m/z]:318

2-Amino-6-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 298)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 2-metil-6-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 268) (1,5 g, 4,3 mmol), SnCl₂ (3,3 g, 17,5 mmol), HCl 6 N (5 gotas) y EtOH (15 ml) dio el

compuesto del título (530 mg, 38 %), después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

MW: 313,18

HPLCEM (Método C): [m/z]: 314,18

5

2-Amino-4-fluoro-5-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 299)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 4-fluoro-5-metil-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 269) (520 mg, 1,44 mmol), SnCl₂ (1,08 g, 5,76 mmol), HCl 6 N (2 gotas) y EtOH (5 ml) dio el compuesto del título después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (98:2) (340 mg, 71 %).

MW: 331,37

HPLCEM (Método C): [m/z]: 332,10

10

15 **2-Amino-N-quinolin-8-il-5-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 300)**

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 2-nitro-N-quinolin-8-il-5-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 270) (490 mg, 1,2 mmol), SnCl₂ (936 mg, 4,93 mmol), HCl 6 N (5 gotas) y EtOH (10 ml) dio el compuesto del título (330 mg, 73 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 367,35

HPLCEM (Método C): [m/z]: 368,35

20

2-Amino-N-quinolin-8-il-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida (Intermedio 301)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, 2-nitro-N-quinolin-8-il-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida (Intermedio 271) (500 mg, 1,21 mmol), SnCl₂ (918 mg, 4,84 mmol), HCl 6 N (5 gotas) y EtOH (10 ml) dio el compuesto del título (350 mg, 75 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 383,35

HPLCEM (Método C): [m/z]: 384

25

30

2-Amino-N-(5-cloroquinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 302)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, N-(5-cloroquinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 272) (0,7 g, 1,62 mmol), SnCl₂ (0,92 g, 4,86 mmol) y EtOH (15 ml) dio el compuesto del título (0,6 g, 92 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 401,79

HPLCEM (Método C): [m/z]: 403,2

35

40

2-Amino-N-(6-metoxiquinolin-8-il)-4-metil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 80)

De forma similar usando la ruta 6 procedimiento general 14, N-(6-metoxiquinolin-8-il)-4-metil-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 153) (150 mg, 0,40 mmol), Níquel Raney (30 mg, 20 % en peso) e hidrazina hidrato (64 mg, 1,21 mmol) dio el compuesto del título (60 mg, 44 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3336894 VIT-1496

MW: 343,4

HPLCEM (Método A): [m/z]: 344

45

50

2-Amino-N-(6-metoxiquinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 65)

De forma similar usando la ruta 6 procedimiento general 14, N-(6-metoxiquinolin-8-il)-2-nitro-4-(trifluorometil)bencensulfonamida (Intermedio 154) (200 mg, 0,47 mmol), Níquel Raney (40 mg, 20 % en peso), hidrazina hidrato (70 µl, 1,41 mmol) dio el compuesto del título (110 mg, 59 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3335956 VIT-1431

MW: 397,37

HPLCEM (Método A): [m/z]: 398

55

60 **2-Amino-N-(5-cloroquinolin-8-il)-4-metil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 79)**

De forma similar usando la ruta 6 procedimiento general 14, N-(5-cloroquinolin-8-il)-4-metil-2-nitrobencensulfonamida

(Intermedio 155) (160 mg, 0,42 mmol), Níquel Raney (32 mg, 20 % en peso), hidrazina hidrato (63 mg, 1,27 mmol) y MeOH (10 ml) dio el compuesto del título (40 mg, 27 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente seguido de recristalización a partir de DCM / n-pentano.

65

EOAI3336893 VIT-1495

MW: 347,82

HPLCEM (Método A): [m/z]: 348

5 2-Amino-N-(5-cloroquinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 53)

De forma similar usando la ruta 6 procedimiento general 14, N-(5-cloroquinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio **156**) (120 mg, 0,28 mmol), Níquel Raney (24 mg, 20 % en peso), hidrazina hidrato (40 μ l, 0,84 mmol), MeOH (3 ml) dio el compuesto del título (30 mg, 27 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (199:1) como el eluyente.

EOAI3335669 VIT-1403

MW: 401,79

HPLCEM (Método A): [m/z]: 401,9

15 2-Amino-4-metil-N-(3-metilquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 81)

De forma similar usando la ruta 6 procedimiento general 14, 4-metil-N-(3-metilquinolin-8-il)-2-nitrobencensulfonamida (Intermedio **157**) (100 mg, 0,28 mmol), Níquel Raney (20 mg, 20 % en peso), hidrazina hidrato (42 mg, 0,84 mmol) y MeOH / THF (4:1, 5 ml) dio el compuesto del título (20 mg, 22 %) después de la purificación por cromatografía en columna con elución en gradiente n-hexano / EtOAc (1:0 - 4:1).

EOAI3336895 VIT-1497

MW: 327,40

HPLCEM (Método A): [m/z]: 328

25

2-Amino-N-(3-metilquinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 73)

De forma similar usando la ruta 6 procedimiento general 14, N-(3-Metilquinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio **158**) (60 mg, 0,14 mmol), Níquel Raney (10 mg, 20 % en peso) e hidrazina hidrato (20 mg, 0,43 mmol) dio el compuesto del título (12 mg, 22 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3336493 VIT-1472

MW: 381,37

HPLCEM (Método A): [m/z]: 382

35

2-Amino-N-(5-metilquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 176)

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, N-(5-metilquinolin-8-il)-2-nitrobencensulfonamida (Intermedio 159) (830 mg, 2,42 mmol), cloruro de estaño (II) (1,83 g, 9,68 mmol) y HCl 6 N (3 gotas) dio el compuesto del título (430 mg, 58 %).

MW: 313,38

HPLCEM (Método C): [m/z]: 314

40

2-Amino-N-(5-metoxiquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 177)

45

De forma similar usando la ruta 1 procedimiento general 4, N-(6-metoxiquinolin-8-il)-2-nitrobencensulfonamida (Intermedio 160) (460 mg, 1,17 mmol), cloruro de estaño (II) (1,55 mg, 8,15 mmol) y HCl 6 N (3 gotas) dio el compuesto del título (260 mg, 68 %). La estructura se confirmó por RMN ¹H.

50 Procedimiento general 59: quinolin-8-ilamida del ácido 3-Amino-piridin-2-sulfónico (Intermedio 303)

Se añadió NH₄Cl sat. (0,49 g, 9,09 mmol) a una solución de quinolin-8-ilamida del ácido 3-nitro-piridin-2-sulfónico (Intermedio 259) (0,3 g, 0,91 mmol) en MeOH:THF(10 ml,1:1) seguido de polvo de cinc (0,48 g, 7,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH como el eluyente para dar el compuesto del título (0,26 g, 95 %)

MW: 300,34

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 301,10

60

Procedimiento general 60: 2-Amino-N-quinoxalin-5-il-bencensulfonamida (Intermedio 304)

Se añadió polvo de hierro (455 mg, 8,14 mmol) a una solución de 2-nitro-N-quinoxalin-5-il-bencensulfonamida (Intermedio 243) (673 mg, 2,08 mmol) en AcOH (15 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con solución sat. de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el

65

compuesto del título (440 mg, 72 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 300,34

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 301

5 **Procedimiento general 30: N-[2-(Quinolin-8-ilsulfamoil)-fenilo]-isobutiramida (Compuesto de Ejemplo 48)**

10 Se añadieron cloruro de isobutirilo (42 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,83 mmol) a una solución de 2-amino-*N*-quinolin-8-il-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 8**) (100 mg, 0,33 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. La reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (49:1) como el eluyente para dar el compuesto del título (43 mg, 36 %).

EOAI3335390 VIT-1381

15 MW: 369,44

HPLCEM (Método A): [m/z]: 370

2,2,2-Trifluoro-N-[2-(quinolin-8-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida (Compuesto de Ejemplo 49)

20 De forma similar usando la ruta 15 procedimiento general 20, 2-amino-*N*-(quinolin-8-il)bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 8**) (100 mg, 0,33 mmol), DIPEA (100 mg, 0,83 mmol), anhídrido trifluoroacético (100 mg, 0,50 mmol) dio el compuesto del título (50 mg, 39 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3335391 VIT-1382

25 MW: 395,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 396

N-[2-(Quinolin-8-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida (Compuesto de Ejemplo 50)

30 De forma similar usando la ruta 15 procedimiento general 30, 2-amino-*N*-(quinolin-8-il)bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 8**) (100 mg, 0,33 mmol), DIPEA (1 40 ml, 0,83 mmol), anhídrido acético (23 ml, 0,49 mmol), THF (3 ml) dio el compuesto del título (20 mg, 18 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH / NH₃ (49:1:1) como el eluyente.

EOAI3335392 VIT-1383

35 MW: 341,38

HPLCEM (Método A): [m/z]: 342

N-[2-(Quinolin-8-ilsulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-isobutiramida (Compuesto de Ejemplo 61)

40 De forma similar usando la ruta 15 procedimiento general 30, 2-amino-*N*-(quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 35**) (40 mg, 0,11 mmol), cloruro de isobutirilo (11 μl, 0,11 mmol) y DIPEA (47 μl, 0,27 mmol) dio el compuesto del título (20 mg, 43 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / *n*-hexano (4:1) como el eluyente.

EOAI3335734 VIT-1422

45 MW: 437,44

HPLCEM (Método A): [m/z]: 438

2,2,2-Trifluoro-N-[2-(quinolin-8-ilsulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida (Compuesto de Ejemplo 55)

50 De forma similar usando la ruta 15 procedimiento general 30, 2-amino-*N*-(quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 35**) (100 mg, 0,27 mmol), trifluoroacético anhídrido (56 μl, 0,41 mmol) y DIPEA (1 1 9 μl, 0,68 mmol) dio el compuesto del título (66 mg, 41 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

EOAI3335671 VIT-1406

55 MW: 463,35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 464

N-[2-(Quinolin-8-ilsulfamoil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida (Compuesto de Ejemplo 66)

60 De forma similar usando la ruta 15 procedimiento general 30, 2-amino-*N*-(quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 35**) (50 mg, 0,14 mmol), cloruro de acetilo (9 μl, 0,14 mmol) y DIPEA (59 μl, 0,34 mmol) dio el compuesto del título (20 mg, 36 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / *n*-hexano (4:1) como el eluyente.

EOAI3335957 VIT-1432

65 MW: 409,38

HPLCEM (Método A): [m/z]: 410

RUTA 16 (véase anteriormente)**Procedimiento general 31: 6,6-dióxido de 5H-6-Tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 2)**

5 2-Amino-N-(quinolin-8-il)-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 8**) (100 mg, 0,32 mmol) se disolvió en ácido acético (2 ml) y se agitó a 10 °C durante 5 min. La solución se enfrió a -10 °C antes de que se añadiera nitrito de terc-butilo (36 ml, 0,08 mmol) gota a gota, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con MeOH/DCM/NH₃ (1:100:2 gotas) como el eluyente para dar el compuesto del título (50 mg, 53 %).

EOAI3330060 VIT-1085

MW: 282,31

15 HPLCEM (Método A): [m/z]: 283

Procedimiento general 32: 6,6-dióxido de 5-Metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 3)

20 Se añadió 6,6-dióxido de 5H-6-Tia-4,5-diaza-criseno (**Compuesto de Ejemplo 2**) (50 mg, 0,18 mmol) a una solución de NaH (60 % dispersión en aceite mineral; 1 1 mg, 0,27 mmol) disuelto en THF seco (3 ml), en argón, a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 15 min. se añadió metilioduro (29 mg, 0,22 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 12 h. Después de completarse la reacción (monitoreado por TLC), el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (3:1) como el eluyente para dar el compuesto del título (27 mg, 52 %).

EOAI3333477 VIT-1190

MW: 296,34

25 HPLCEM (Método A): [m/z]: 297

30

Procedimiento general 33: 6,6-dióxido de 3-Metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 22)

35 2-Amino-N-(2-metil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 15**) (164 mg, 0,52 mmol) se suspendió en acético ácido (3 ml) y se enfrió a 10 °C. Se añadió terc-butilnitrito (93 µl, 0,79 mmol) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó después con agua (4 ml) y la solución resultante se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM como el eluyente para dar el compuesto del título (7 mg, 5 %).

EOAI3334539 VIT-1296

40 MW: 296,34

HPLCEM (Método A): [m/z]: 297

Procedimiento general 34: 6,6-dióxido de 9-Fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 74)

45

2-Amino-4-fluoro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 31**) (315 mg, 0,99 mmol) se suspendió en acético ácido (4 ml) y se enfrió a 10 °C. Se añadió Terc-butilnitrito (1 77 ml, 1,49 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se inactivó con agua (5 ml) y la solución resultante se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en acético ácido (2 ml) y se irradió a 120 °C durante 10 min en el microondas Después de enfriar, la reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas) para dar el compuesto del título (7 mg, 2 %).

EOAI3336487 VIT-1474

MW: 300,31

50 HPLCEM (Método A): [m/z]: 301

55

Procedimiento general 35: 6,6-dióxido de 9-Trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 78)

2-Amino-N-quinolin-8-il-4-trifluorometil-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 35**) (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en acético ácido / THF (1:1; 2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió Terc-butilnitrito (16,2 µl, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h manteniendo la temperatura entre 0 °C - 5 °C. La reacción se inactivó con agua (3 ml), manteniendo la temperatura entre 0 °C - 5 °C, y la fase orgánica se extrajo con EtOAc (10 ml).
 5 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico sat. y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM como el eluyente para dar el compuesto del título (11 mg, 23 %)

EOAI3336680 VIT-1486

MW: 350,32

10 HPLCEM (Método A): [m/z]: 350,90

Procedimiento general 36: 6,6-dióxido de 8,9-Dimetil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 104)

15 2-Amino-4,5-dimetil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio **164**) (100 mg, 0,31 mmol) se suspendió en ácido acético: THF (1:1) (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió Terc-butilnitrito (54 µl, 0,46 mmol) y la reacción se calentó lentamente a 5 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con agua (4 ml) y la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM como el eluyente para dar el compuesto del título (7 mg, 7 %).

20 **EOAI3337848 VIT-1518**

MW: 310,37

HPLCEM (Método A): [m/z]: 311

25 **9-Metoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 6,6-dióxido de (Compuesto de Ejemplo 105)**

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 36, 2-amino-4-metoxi-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (**Compuesto de Ejemplo 13**) (60 mg, 0,18 mmol) y terc-butilnitrito (32 µl, 0,27 mmol) dio el compuesto del título (7 mg, 10 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente seguido de una columna adicional con elución en gradiente heptano / EtOAc (9:1 - 0:1) y después HPLC preparativa (condiciones ácidas).

30 el eluyente seguido de una columna adicional con elución en gradiente heptano / EtOAc (9:1 - 0:1) y después HPLC preparativa (condiciones ácidas).

EOAI3338092 VIT-1532

MW: 312,34

HPLCEM (Método B): [m/z]: 313

35

6,6-dióxido de 11-Metoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 106)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 31, 2-amino-N-(6-metoxiquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio **169**) (100 mg, 0,30 mmol), ácido acético (0,02 ml, 0,32 mmol) y nitrito de terc-butilo (60 mg, 0,61 mmol) dio el compuesto del título (19 mg, 36 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / n-hexano (9:1-1:0) seguido de elución en gradiente DCM / MeOH (199:1).

40 el compuesto del título (19 mg, 36 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / n-hexano (9:1-1:0) seguido de elución en gradiente DCM / MeOH (199:1).

EOAI3344425 VIT-1730

MW: 312,34

45 HPLCEM (Método D): [m/z]: 313

6,6-dióxido de 12-Metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 107)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 31, 2-amino-N-(5-metilquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio **176**) (150 mg, 0,48 mmol), nitrito de terc-butilo (0,12 ml, 0,88 mmol), acético ácido (28 ml, 0,48 mmol) y THF (5 ml), a 0 °C durante 2 h después a temperatura ambiente durante 2 h, dio el compuesto del título (50 mg, 53 %) después de la purificación por cromatografía en columna usando sílice basificada con TEA con n-hexano / EtOAc (1:1) seguido de elución en gradiente DCM / MeOH (1:0-199:1).

50 el compuesto del título (50 mg, 53 %) después de la purificación por cromatografía en columna usando sílice basificada con TEA con n-hexano / EtOAc (1:1) seguido de elución en gradiente DCM / MeOH (1:0-199:1).

EOAI3344424 VIT-1729

MW: 296,34

55 HPLCEM (Método A): [m/z]: 296,95

6,6-dióxido de 12-Metoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 108)

60 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 31, 2-amino-N-(5-metoxiquinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 177) (200 mg, 0,61 mmol), ácido acético (36 mg, 0,61 mmol), nitrito de terc-butilo (93 mg, 0,91 mmol) dio el compuesto del título (25 mg, 13 %) después de la purificación por cromatografía en columna usando sílice basificada con TEA con DCM / MeOH (1:0 - 499:1) como el eluyente.

65 **EOAI3346091 VIT-1807**

MW: 312,34

HPLCEM (Método C): [m/z]: 313

Procedimiento general 61: 6,6-dióxido de 1-Cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 305)

5

2-Amino-N-(4-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 275) (1,3 g, 3,89 mmol) se disolvió en AcOH (13 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. La solución se enfrió a -10 °C y se añadió nitrito de t-butilo (0,7 ml, 5,83 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 30 min. La mezcla se inactivó con sat. NaHCO₃ solución y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (400 mg, 33 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (90:10) como el eluyente.

EOAI3359236 VIT-2106

MW: 316,77

HPLCEM (Método C): [m/z]: 316,91

15

6,6-dióxido de 12-Fluoro-9-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 306)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-(5-fluoro-quinolin-8-il)-4-trifluorometilbencensulfonamida (Intermedio 276) (200 mg, 0,52 mmol), nitrito de t-butilo (0,09 ml, 0,78 mmol) y AcOH (2 ml) dio el compuesto del título (20 mg, 11 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (98:2) como el eluyente.

EOAI3359137 VIT-2094

MW: 368,31

HPLCEM (Método C): [m/z]: 368

25

Metil éster del ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ⁶-tia-4,5-diaza-criseno-9-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 307)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, metil éster del ácido 3-amino-4-(quinolin-8-il)sulfamoil-benzoico (Intermedio 277) (340 mg, 0,95 mmol), nitrito de t-butilo (0,17 ml, 1,4 mmol), AcOH (3,4 ml) y THF (3,4 ml), dio el compuesto del título (60 mg, 18 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99,8:0,2) como el eluyente.

EOAI3358946 VIT-2078

MW: 340,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 340,96

35

6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ⁶-tia-4,5-diaza-criseno-9-carbonitrilo (Compuesto de Ejemplo 308)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-4-ciano-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 278) (350 mg, 1,08 mmol), nitrito de t-butilo (0,19 ml, 1,62 mmol), AcOH (3,5 ml) y THF (3,5 ml) dio el compuesto del título (15 mg, 4 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

EOAI3359535 VIT-2119

MW: 307,33

HPLCEM (Método C): [m/z]: 307,98

45

6,6-dióxido de 1-Trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 309)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-(4-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 279) (300 mg, 0,82 mmol), nitrito de t-butilo (0,14 ml, 1,22 mmol) y AcOH (4 ml) dio el compuesto del título (60 mg, 16 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH: ac.NH₃ (99:1:2 gotas) como el eluyente.

EOAI3360393 VIT-2151

MW: 350

HPLCEM (Método C): [m/z]: 351

55

6,6-dióxido de 9-Cloro-1-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 310)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-4-cloro-N-(4-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 280) (340 mg, 0,85 mmol), nitrito de t-butilo (0,15 ml, 1,27 mmol), AcOH (4 ml), THF (4 ml) dio el compuesto del título (60 mg, 18 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (98:2) como el eluyente.

EOAI3361124 VIT-2178

MW: 384,77

HPLCEM (Método C): [m/z]: 384,9

65

6,6-dióxido de 12-Trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 311)

5 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-(5-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 281) (230 mg, 0,63 mmol), t-butilo nitrilo (111 mg, 0,94 mmol) y AcOH:THF (2,3 ml: 2,3 ml) dio el compuesto del título (27 mg, 12 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99,7:0,3) como el eluyente.

EOAI3360059 VIT-2131

MW: 350,0

10 HPLCEM (Método C): [m/z]: 350,96

6,6-dióxido de 9-Cloro-12-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 312)

15 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-4-cloro-N-(5-trifluorometil-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 282) (340 mg, 0,85 mmol), nitrilo de t-butilo (0,15 ml, 1,27 mmol) y AcOH:THF (3,4 ml: 3,4 ml) dio el compuesto del título (28 mg, 9 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99,5:0,5) como el eluyente.

EOAI336112 VIT-2177

MW: 384,0

20 HPLCEM (Método C): [m/z]: 384,9

6,6-dióxido de 3-Cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 313)

25 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-(2-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 283) (590 mg, 1,77 mmol), nitrito de t-butilo (0,32 ml, 2,65 mmol) y AcOH:THF (5,9 ml: 5,9 ml) dio el compuesto del título (80 mg, 16 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

EOAI3360060 VIT-2132

MW: 316

30 HPLCEM (Método C): [m/z]: 316,9

6,6-dióxido de 8,12-Dicloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno Compuesto de Ejemplo (314)

35 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-5-cloro-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4-fluorobencensulfonamida (Intermedio 284) (150 mg, 0,38 mmol), nitrito de t-butilo (0,07 ml, 0,58 mmol) y AcOH:THF (1,5 ml:1,5 ml) dio el compuesto del título (22 mg, 16 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (99:1) como el eluyente.

EOAI3361828 VIT-2204

MW: 369,20

40 HPLCEM (Método F): [m/z]: 368,96

12-Cloro-8,9-difluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 6,6-dióxido de (Compuesto de Ejemplo 315)

45 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4,5-difluorobencensulfonamida (Intermedio 285) (95 mg, 0,25 mmol), nitrito de t-butilo (0,05 ml, 0,38 mmol), AcOH:THF (1 ml:1 ml) dio el compuesto del título (16 mg, 17 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

EOAI3362522 VIT-2208

MW: 352,75

50 HPLCEM (Método C): [m/z]: 353

9-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-carbonitrilo (Compuesto de Ejemplo 316)

55 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-4-cloro-N-(5-ciano-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 286) (100 mg, 0,27 mmol), nitrito de t-butilo (0,047 ml, 0,41 mmol) y AcOH:THF (2 ml: 1ml) dio el compuesto del título (40 mg, 42 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (99,5:0,5) como el eluyente.

EOAI3365877 VIT-2323

MW: 341,78

60 LCMS: (Método F): [m/z]: 342,30

6,6-dióxido de 3,9-Dicloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 317)

65 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-4-cloro-N-(2-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 287) (0,1 g, 0,27 mmol), nitrito de t-butilo (0,05 ml, 0,41 mmol) y AcOH:THF (1 ml: 2 ml), dio el compuesto del título (0,04 g, 45 %) después de la purificación por cromatografía en

columna con DCM / MeOH (90:10) como el eluyente.

EOAI3361212 VIT-2189

MW: 351,21

HPLCEM: (Método F): [m/z]: 350, 352

5

12,12-dióxido de 11H-12-Tia-1,10,11-triaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 318)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, usando quinolin-8-ilamida del ácido 3-amino-piridin-2-sulfónico (Intermedio 303) (180 mg, 0,6 mmol), nitrito de t-butilo (0,11 ml, 0,9 mmol), AcOH (1,8 ml) y THF (1,8 ml) dio el compuesto del título (12 mg, 7 %) después de la purificación con HPLC prep (condiciones neutras).

10

EOAI3362772 VIT-2222

MW: 283,31

HPLCEM: (Método E): [m/z]: 284,1

15

Metil éster del ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ *6*-tia-4,5-diaza-criseno-1-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 319)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, metil éster del ácido 8-(2-amino-bencensulfonilamino)-quinolina-4-carboxílico (Intermedio 288) (270 mg, 0,75 mmol), nitrito de t-butilo (0,14 ml, 1,13 mmol), AcOH (2,7 ml) y THF (2,7 ml) dio el compuesto del título (60 mg, 23 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

20

EOAI3355289 VIT-1995

MW: 340,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 341

25

6,6-dióxido de 7H-6,17-Ditia-7,15-diaza-ciclopenta[α]fenantreno (Compuesto de Ejemplo 320)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-benzoTiazol-4-il-bencensulfonamida (Intermedio 289) (190 mg, 0,62 mmol), nitrito de t-butilo (96 mg, 0,93 mmol), AcOH (1,9 ml) y THF (4 ml) dio el compuesto del título (35 mg, 19,5 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (999:1) como el eluyente.

30

EOAI3365236 VIT-2288

MW: 288,35

HPLCEM (Método E): [m/z]: 289,20

35

6,6-dióxido de 12-Cloro-9-metansulfonil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 321)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4-metanesulfonilbencensulfonamida (Intermedio 274) (205 mg, 0,5 mmol), nitrito de t-butilo (0,09 ml, 0,75 mmol), AcOH (4 ml) y THF (4 ml) dio el compuesto del título (22 mg, 16 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

40

EOAI3363913 VIT-2254

MW: 394,86

HPLCEM: (Método E): [m/z]: 395,1

45

6,6-dióxido de 5H-6-Tia-1,4,5-triaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 322)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-quinoxalin-5-il-bencensulfonamida (Intermedio 304) (440 mg, 1,4 mmol), nitrito de t-butilo (0,27 ml, 2,19 mmol), AcOH (4,5 ml) y THF (4,5 ml) dio el compuesto del título (65 mg, 16 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

50

EOAI3348432 VIT-1861

MW: 283,31

HPLCEM (Método C): [m/z]: 284

55

6,6-dióxido de 11-Fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 323)

De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-(6-fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 290) (200 mg, 0,63 mmol), nitrito de t-butilo (0,11 ml, 0,94 mmol), AcOH (2 ml) y THF (2 ml) dio el compuesto del título (35 mg, 19 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

60

EOAI3349343 VIT-1876

MW: 300,31

HPLCEM (Método C): [m/z]: 300,98

65

6,6-dióxido de 12-Fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 324)

- De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-(5-fluoro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 291) (350 mg, 1,1 mmol), nitrito de t-butilo (0,2 ml, 1,65 mmol), AcOH (3,5 ml) y THF (3,5 ml) dio el compuesto del título (33 mg, 10 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente seguido de recristalización con DCM / pentano.
- 5 EOAI3349344 VIT-1877
MW: 300,31
HPLCEM (Método C): [m/z]: 300,96
- 10 **6,6-dióxido de 9-Cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 325)**
- De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, usando 2-amino-4-cloro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 292) (150 mg, 0,45 mmol), nitrito de t-butilo (0,08 ml, 0,67 mmol), AcOH (1,5 ml) y THF (1,5 ml) dio el compuesto del título (20 mg, 14 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99,7:0,3) como el eluyente.
- 15 EOAI3350532 VIT-1909
MW: 316,77
HPLCEM (Método C): [m/z]: 316,94
- 20 **6,6-dióxido de 8-Metoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 326)**
- De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-5-metoxi-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 293) (450 mg, 1,36 mmol), nitrito de t-butilo (0,24 ml, 2,04 mmol), AcOH (4,5 ml) y THF (4,5 ml) dio el compuesto del título (19 mg, 4 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99,7:0,3) como el eluyente.
- 25 EOAI3354630 VIT-1987
MW: 312,35
HPLCEM (Método C): [m/z]: 313
- 30 **6,6-dióxido de 9-Metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 327)**
- De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-4-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 294) (520 mg, 1,67 mmol), nitrito de t-butilo (0,29 ml, 2,5 mmol), AcOH (5,2 ml) y THF (5,2 ml) dio el compuesto del título (20 mg, 5 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99,7:0,3) como el eluyente.
- 35 EOAI3354631 VIT-1984
MW: 296,35
HPLCEM (Método C): [m/z]: 297
- 40 **6,6-dióxido de 12-Cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 328)**
- De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 295) (370 mg, 1,10 mmol), nitrito de t-butilo (171 mg, 1,66 mmol), AcOH (3,7 ml) y THF (3,7 ml) dio el compuesto del título (60 mg, 17 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (1:1) como el eluyente.
- 45 EOAI3349345 VIT-1878
MW: 316,76
HPLCEM (Método C): [m/z]: 317,22
- 50 **6,6-dióxido de 8-Metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 329)**
- De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-5-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 296) (160 mg, 0,51 mmol), nitrito de t-butilo (80 mg, 0,76 mmol), AcOH (1,6 ml) y THF (1,6 ml) dio el compuesto del título (20 mg, 13 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (1:1) como el eluyente.
- 55 EOAI3350623 VIT-1921
MW: 296,34
HPLCEM (Método C): [m/z]: 297
- 60 **6,6-dióxido de 8-Fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno Compuesto de Ejemplo (330)**
- De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-5-fluoro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 297) (250 mg, 0,78 mmol), nitrito de t-butilo (121 mg, 1,18 mmol), AcOH (2,5 ml) y THF (2,5 ml) dio el compuesto del título (21 mg, 8 %) después de la purificación por cromatografía en columna (x2) con n-hexano / DCM (50:50) como el eluyente seguido de recristalización.
- 65 EOAI3351376 VIT-1952

MW: 300,30
HPLCEM (Método C): [m/z]: 301

6,6-dióxido de 9-Fluoro-8-metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 331)

5 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-4-fluoro-5-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 299) (340 mg, 1,03 mmol), nitrito de t-butilo (0,18 ml, 1,54 mmol), AcOH (3,4 ml) y THF (3,4 ml) dio el compuesto del título (50 mg, 15 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (90:10) como el eluyente.
10 EOAI3356106 VIT-2018
MW: 314,34
HPLCEM: (Método C): [m/z]:315

6,6-dióxido de 8-Trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 332)

15 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-quinolin-8-il-5-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 300) (330 mg, 0,9 mmol), nitrito de t-butilo (0,16 ml, 1,3 mmol), AcOH (3,3 ml) y THF (3,3 ml) dio el compuesto del título (25 mg, 7 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99,8:0,2) como el eluyente.
20 EOAI3356107 VIT-2019
MW: 350,32
HPLCEM: (Método C):[m/z]: 351

6,6-dióxido de 9-Trifluorometoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 333)

25 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-quinolin-8-il-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida (Intermedio 301) (350 mg, 0,91 mmol), nitrito de t-butilo (0,16 ml, 1,37 mmol), AcOH (3,5 ml) y THF (3,5 ml) dio el compuesto del título (27 mg, 8 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99,8:0,2) como el eluyente.
30 EOAI3356959 VIT-2030
MW 366,32
HPLCEM (Método C): [m/z]: 366,94

6,6-dióxido de 12-Cloro-9-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 334)

35 De forma similar usando la ruta 16 procedimiento general 61, 2-amino-N-(5-cloro-quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 302) (350 mg, 0,87 mmol), nitrito de t-butilo (0,16 ml, 1,30 mmol) y AcOH (3,5 ml) dio el compuesto del título (110 mg, 33 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH / NH₃ (99:1:2 gotas) como el eluyente.
40 EOAI3358948 VIT-2079
MW: 384,79
HPLCEM (Método C): [m/z]: 384,9

Procedimiento general 62: 6,6-dióxido de 7-Metil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 335)

45 2-Amino-6-metil-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 298) (525 mg, 1,6 mmol) se disolvió en AcOH (5,2 ml) y THF (5,2 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. La solución se enfrió a -10 °C y se añadió nitrito de t-butilo (0,3 ml, 2,5 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar el intermedio sal de diazonio (90 mg) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente. La sal de diazonio se calentó en MeCN a 80 °C durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM como el eluyente para dar el compuesto del título (24 mg, 5 %).
50 EOAI3355977 VIT-2004
55 MW: 296,35
HPLCEM (Método C): [m/z]: 297

RUTA 17 (véase anteriormente)

60 **Procedimiento general 37: N-(7-Cloro-4-metoxi-quinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 194)**

65 Se añadió cloruro de 2-Nitro-4-(trifluorometil)bencensulfonilo (839 mg, 2,9 mmol) a una solución de 7-cloro-4-metoxi-quinolin-8-ilamina (Intermedio 70) (550 mg, 2,6 mmol) en piridina (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con solución sat. de bicarbonato sódico, se secó (Mg₂O₄) y se concentró al vacío para dar el

compuesto del título (830mg, 69 %).
MW:461,81
HPLCEM (Método B):[m/z]: 463

5 **Procedimiento general 38: 2-Amino-N-(7-cloro-4-metoxi-quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 195)**

10 Se añadió cloruro estaño (II) (2,0 g, 9,0 mmol) a una solución de N-(7-cloro-4-metoxi-quinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio **194**) (830 mg, 1,8 mmol) en EtOH (20 ml) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 2h. Después de enfriar el disolvente se retiró al vacío. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo mientras se añadió NH₃ acuoso hasta que la solución fue básica, el precipitado blanco formado se filtró y se lavó con EtOAc (100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (670 mg, 86 %).

15 MW:431,82
HPLCEM (Método B):[m/z]: 432

20 **Procedimiento general 39: 2-Amino-N-(4-metoxi-quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 196)**

25 Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (82 mg) a una solución de 2-amino-N-(7-cloro-4-metoxi-quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio **195**) (670 mg, 1,5 mmol) y formiato amónico (481 mg, 7,5 mmol) en ácido acético al 50 % (5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar la mezcla se diluyó con EtOAc (100ml), se lavó con solución sat de bicarbonato sódico, se secó (MgSO₄) se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (98:2) como el eluyente para dar el compuesto del título (604 mg, 100 %).

MW: 397,38
HPLCEM (Método B):[m/z]: 398

30 **Procedimiento general 40: 6,6-dióxido de 1-Metoxi-9-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 109)**

35 Una solución de 2-amino-N-(4-metoxi-quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 196) (454 mg, 1,1 mmol) en AcOH / THF (1:1, 10 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió terc-butilnitrito (235 mg, 2,2 mmol). La reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (5 ml) y el disolvente se evaporó parcialmente. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con solución sat. de bicarbonato sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con gradiente de elución DCM / MeOH (1:0 - 99:1) seguido de recristalización a partir de IPA / MeCN para dar el compuesto del título (45 mg, 11 %).

40 **EOAI3346046 VIT-1766**
MW: 380,35
HPLCEM (Método A):[m/z]: 381

45 **RUTA 18 (véase anteriormente)**

Procedimiento general 41: fenil éster del ácido Quinolin-8-il-sulfámico (Compuesto de Ejemplo 70)

50 Se añadió ácido Clorosulfónico (210 mg, 1,8 mmol) en DCM gota a gota a una solución de 8-aminoquinolina (250 mg, 1,7 mmol) y TEA (260 mg, 2,6 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1 h. Se añadió PCl₅ (370 mg, 1,8 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron fenol (310 mg, 3,4 mmol) y TEA (340 mg, 3,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (4:1) como el eluyente para dar el compuesto del título (40 mg, 8 %).

55 **EOAI3336273 VIT-1453**
MW: 300,33
HPLCEM (Método A): [m/z]: 301

60 **RUTA 19 (véase anteriormente)**

Procedimiento general 42: N-Fenil(quinolin-8-ilamino)sulfonamida (Compuesto de Ejemplo 46)

65 Se añadió ácido clorosulfónico (260 mg, 2,2 mmol) en DCM a una solución de 8-aminoquinolina (300 mg, 2,08 mmol) y TEA (310 mg, 3,12 mmol) en DCM seco (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1 h. Se añadió PCl₅ (460

mg, 2,20 mmol) a la reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron anilina (770 mg, 8,3 mmol) y DIPEA (0,72 ml, 4,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM como el eluyente para dar el compuesto del título (70 mg, 11 %).

EOAI3335379 VIT-1370

MW: 299,35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 300

N-(3-Cloro-2-metilofenil)[(6-metoxiquinolin-8-il)amino]sulfonamida (Compuesto de Ejemplo 110)

De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 42, 6-metoxiquinolin-8-amina (Intermedio 23) (300 mg, 1,7 mmol), ácido clorosulfónico (120 µl, 1,8 mmol), PCl₅ (370 mg, 1,8 mmol), TEA (360 µl, 2,5 mmol), 3-cloro-2-metiloanilina (810 µl, 6,8 mmol) y DIPEA (600 µl, 3,4 mmol) dio el compuesto del título (15 mg, 2 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / n-hexano (1:1) como el eluyente, seguido de recristalización a partir de EtOAc / n-hexano y después una purificación adicional por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (4:1) como el eluyente.

EOAI3337854 VIT-1517

MW: 377,85

HPLCEM (Método A): [m/z]: 378

N-(3-Cloro-2-metilofenil)[(5-cloroquinolin-8-il)amino]sulfonamida (Compuesto de Ejemplo 111)

De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 42, 5-cloroquinolin-8-amina (Intermedio 27) (155 mg, 1,15 mmol), (2,3-dimetilfenil)sulfamato sódico (Intermedio 21) (300 mg, 1,23 mmol), PCl₅ (771 mg, 3,70 mmol), TEA (1,67 ml, 12,3 mmol) y tolueno (10 ml) dio el compuesto del título (24 mg, 7 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (1:0 - 17:3) como el eluyente seguido de trituración a partir de n-pentano.

EOAI3346097 VIT-1806

MW: 382,26

HPLCEM (Método C): [m/z]: 382

N-(2,6-Difluorofenil)[(6-metoxiquinolin-8-il)amino]sulfonamida (Compuesto de Ejemplo 112)

De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 42, 6-metoxiquinolin-8-amina (Intermedio 23) (200 mg, 1,15 mmol), TEA (170 mg, 1,72 mmol), ácido clorosulfónico (150 mg, 1,27 mmol), PCl₅ (260 mg, 1,72 mmol), DIPEA (300 mg, 2,23 mmol), 2,6-difluoroanilina (600 mg, 4,6 mmol) dio el compuesto del título (15 mg, 4 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (1:0 - 97:3) como el eluyente.

EOAI3343713 VIT-1603

MW: 365,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 366

RUTA 20 (véase anteriormente)

Procedimiento general 43: Dimetil-[(E)-2-(8-nitro-quinolin-7-il)-vinil]-amina (Intermedio 203)

Una solución de 7-metil-8-nitroquinolina (6 g, 31,9 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (4,27 ml, 31,9 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a 140 °C, en nitrógeno, durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (15 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó para dar el compuesto del título (4,4 g, 57 %). El compuesto no pudo detectarse por HPLCEM por lo tanto la estructura se confirmó por RMN ¹H.

Procedimiento general 44: 8-Nitro-quinolin-7-carbaldehído (Intermedio 204)

Se añadió NaO₄ (11,71 g, 54,76 mmol) porción a porción a una solución de dimetil-[(E)-2-(8-nitro-quinolin-7-il)-vinil]-amina (Intermedio 203) (4,44 g, 18,3 mmol) en THF / agua (1:1, 70 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El material insoluble se retiró por filtración y se lavó con EtOAc (60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de bicarbonato sódico, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (3,24 g, 71 %).

MW: 202,17

HPLCEM (Método B): [m/z]: 202,95

Procedimiento general 45: (8-Nitro-quinolin-7-ilmetil)-fenil-amina (Intermedio 205)

Una solución de 8-nitro-quinolina-7-carbaldehído (Intermedio **204**) (500 mg, 2,4 mmol) y anilina (270 ml, 2,9 mmol) en MeOH (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió borohidruro sódico (269 mg, 7,1 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con solución sat. de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con elución en gradiente heptano / EtOAc para dar el compuesto del título (0,48g, 69 %).

MW: 279,29

HPLCEM (Método B): [m/z]: 279,95

Procedimiento general 46: 7-Fenilaminometil-quinolin-8-ilamina (Intermedio 206)

Se añadió Paladio sobre carbono (10 %, 36 mg) a una solución de (8-nitro-quinolin-7-ilmetil)-fenil-amina (Intermedio

205) (478 mg, 1,69 mmol) en EtOH (10 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La mezcla se diluyó con MeOH (40 ml), se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (428 mg, 89 %).

MW: 249,31

HPLCEM (Método B): [m/z]: 250

Procedimiento general 47: 3,3-dióxido de 2-Fenil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 113)

Una solución de 7-fenilaminometil-quinolin-8-ilamina (Intermedio 206) (350 mg, 1,4 mmol) y 1-(1H-imidazol-1-sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io;trifluorometansulfonato (762 mg, 2,1 mmol) en MeCN (10 ml) se agitó a 0 °C después se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (18 mg, 4 %).

EOAI3343970 VIT-1622-A

MW: 311,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 312

RUTA 21 (véase anteriormente)

Procedimiento general 48: 1-(8-nitro-quinolin-7-il)-met-(E)-ilidenamida del ácido 2-metil-propan-2-sulfónico (Intermedio 208)

Se añadió tetra-etóxido de titanio (1,2 ml, 4,95 mmol) a una solución de 8-nitro-quinolin-7-carbaldehído (Intermedio **204**) (0,5 g, 2,47 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfonamida (660 mg, 5,4 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en salmuera (40 ml) agitando rápidamente y se agitó durante 30 min. Se añadió EtOAc (40 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (40ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El sólido se purificó por cromatografía en columna usando heptano / EtOAc (1:1) para dar el compuesto del título (577 mg, 76 %). The compuesto no pudo detectarse por HPLCEM por lo tanto la estructura se confirmó por RMN ¹H.

Procedimiento general 49: (8-nitro-quinolin-7-ilmetil)-amida del ácido 2-Metil-propan-2-sulfínico (Intermedio 209)

Una solución de 1-(8-nitro-quinolin-7-il)-met-(E)-ilidenamida del ácido 2-metil-propan-2-sulfínico (Intermedio **208**) (400 mg, 1,3 mmol) en MeOH (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (1,24 g, 3,3 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente agitando durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con solución sat. de bicarbonato sódico (15 ml), se extrajo con EtOAc seguido de 10 % MeOH/DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (411 mg, 100 %). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MW: 307,37

HPLCEM (Método B): [m/z]: 308

Procedimiento general 50: C-(8-Nitro-quinolin-7-il)-metilamina (Intermedio 210)

Una solución de (8-nitro-quinolin-7-ilmetil)-amida del ácido 2-metil-propan-2-sulfínico (Intermedio **209**) (402 mg, 1,31 mmol) en MeOH seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl en dioxano (4 M, 1,7 ml, 6,9 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter seco (10 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter seco y se secó a temperatura ambiente para dar el

compuesto del título como una sal de HCl (1 80 mg, 100 %).

MW: 276,12

HPLCEM (Método B): [m/z]: 277

5 **Procedimiento general 51: 7-Aminometil-quinolin-8-ilamina (Intermedio 211)**

Se añadió Paladio sobre carbono (5 %, 25 mg) a una solución de diclorhidrato de C-(8-nitroquinolin-7-il)-metilamina (Intermedio 210) (180 mg, 1,09 mmol) en EtOH (10 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. La mezcla se diluyó con MeOH (10 ml), se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (5 mg, 31 %).

MW: 173,22

HPLCEM alto pH (Método A): [m/z]: 1 74

15 **Procedimiento general 52: 3,3-dióxido de 1,4-Dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 114)**

Se agitaron 7-Aminometil-quinolin-8-amina (Intermedio 211) (50 mg, 0,29 mmol) y 1-(1H-imidazol-1-sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io;trifluorometansulfonato (157 mg, 0,43 mmol) en MeCN (5 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (4,5 mg, 6 %).

EOAI3343971 VIT-1621

MW: 235,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 236

25 **RUTA 22 (véase anteriormente)**

25 **Procedimiento general 53: Cloruro N-Metilsulfamoilo (Intermedio 213)**

Se añadió pentacloruro de fósforo (5,62 g, 27 mmol) porción a porción a una solución de ácido metil sulfámico (3,00 g, 27 mmol) en tolueno anhidro (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante lentamente se calentó a 85 °C y se dejó agitar durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,50 g, 71 %). The compuesto no pudo detectarse por HPLCEM por lo tanto la estructura se confirmó por RMN 1 H.

35 **Procedimiento general 54: (8-Nitro-quinolin-7-il)-fenil-metanol (Intermedio 214)**

Una solución de 8-nitro-quinolin-7-carbaldehído (Intermedio 204) (1,14 g, 5,64 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió bromo(fenil)magnesio (1 M en THF; 5,64 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó con cloruro amónico sat. (10 ml) y la fase orgánica resultante se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (60:40) como el eluyente, para dar el compuesto del título (1,09 g, 60 %).

MW: 280,28

HPLCEM (Método B): [m/z]: 281

45 **Procedimiento general 55: (8-Amino-quinolin-7-il)-fenil-metanol (Intermedio 215)**

Se añadió Paladio sobre carbono (10 %, 38 mg) a una solución de (8-nitro-quinolin-7-il)-fenil-metanol (Intermedio 214) (500 mg, 1,78 mmol) en EtOH (20 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con MeOH (40 ml), se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (443 mg, 99 %).

MW: 250,30

HPLCEM (Método B): [m/z]: 251

55 **Procedimiento general 56: 3,3-dióxido de 2-Metil-1-fenil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 115)**

Se añadió cloruro de N-Metilsulfamoilo (414 mg, 3,2 mmol) a una suspensión de (8-amino-quinolin-7-il)-fenilmetanol (Intermedio 215) (200 mg, 0,8 mmol) en piridina (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna, con elución en gradiente heptano / EtOAc (90:10 - 50:50) para dar el compuesto del título (20 mg, 8 %).

EOAI3348392 VIT-1841

MW: 325,39

HPLCEM (Método A): [m/z]: 326

RUTA 23 (véase anteriormente)**Procedimiento general 63: Bromo[4-(trifluorometil)fenil]magnesio (Intermedio 336)**

- 5 Se añadió yodo (56,4 mg, 0,22 mmol) a una solución de magnesio (0,22 g, 0,01 mol) y 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (0,62 ml, 4,44 mmol) en THF (20 ml) en nitrógeno. La mezcla se dejó agitar hasta que la solución se hizo transparente para dar el compuesto del título (1,11 g, 100 %).

(4-Fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 337)

- 10 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 54, 8-nitroquinolina-7-carbaldehído (Intermedio 204) (0,5 g, 2,47 mmol), bromo(4-fluorofenil)magnesio (1 M en THF; 2,47 mmol, 2,47 ml) en THF (10 ml) dio el compuesto del título (214 mg, 29 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 298,27

- 15 HPLCEM (Método B): [m/z]: 298,95

(8-Nitro-quinolin-7-il)-p-tolil-metanol (Intermedio 338)

- 20 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 54, 8-nitroquinolina-7-carbaldehído (Intermedio 204) (0,5 g, 2,47 mmol) y bromo(4-metilfenil)magnesio (1 M en THF; 2,47 ml, 2,47 mmol) en THF (10 ml) dio el compuesto del título (490 mg, 67 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (gradiente 100:0 - 90:10) como el eluyente.

MW: 294,3

HPLCEM (Método B): [m/z]: 294,95

25

2-Metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 339)

- 30 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 54, 8-nitroquinolina-7-carbaldehído (Intermedio 204) (0,5 g, 2,47 mmol) y bromo(2-metoxifenil)magnesio (1 M en THF; 2,47 ml, 2,47 mmol) en THF (10 ml) dio el compuesto del título (434 mg, 57 %) después de la purificación por trituración a partir de MeOH.

MW: 310,3

HPLCEM (Método B): [m/z]: 311,40

35

(8-Nitro-quinolin-7-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (Intermedio 340)

- 40 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 54, 8-nitroquinolina-7-carbaldehído (Intermedio 204) (0,5 g, 2,47 mmol) y bromo[4-(trifluorometil)fenil]magnesio (Intermedio 336) (0,45 M en THF; 8,24 ml, 3,71 mmol) en THF (10 ml) dio el compuesto del título (214 mg, 25 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (70:30) como el eluyente.

MW: 348,28

HPLCEM (Método B): [m/z]: 349

45

Procedimiento general 64: (8-Nitro-quinolin-7-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanol (Intermedio 341)

- 50 Se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano; 2,77 ml, 4,43 mmol) gota a gota a una solución de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (1 g, 4,42 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadirse 8-nitroquinolina-7-carbaldehído (Intermedio 204) (0,89 g, 4,42 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. La mezcla se inactivó con NH₄Cl sat. (5 ml) a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml, x2), la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (50:50) como el eluyente para dar el compuesto del título (350 mg, 23 %).

MW: 349,26

HPLCEM (Método B): [m/z]: 350,30

55

(3-Fluoro-piridin-4-il)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 342)

- 60 De forma similar a la ruta 27 usando el procedimiento general 64, n-BuLi (1,6M en hexano; 3,55 ml, 5,68 mmol), 2-bromo-5-fluoropiridina (1 g, 5,68 mmol) y 8-nitroquinolin-7-carbaldehído (Intermedio 204) (1,15 g, 5,68 mmol) en THF (30 ml) dio el compuesto del título (141 mg, 8 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (20:80) como el eluyente.

MW: 299,26

HPLCEM (Método B): [m/z]: 300,25

65

Procedimiento general 65: (5-Fluoro-piridin-2-il)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 343)

Se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano; 5,5 ml, 8,9 mmol) a tolueno anhidro (35 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂ seguido de la adición gota a gota de una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (1,56 g, 8,9 mmol) en tolueno anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 min. La mezcla se añadió a una solución de 8-nitroquinolin-7-carbaldehído (Intermedio 204) (1 g, 5,0 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C durante 10 min. La

5

mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h adicional. Se añadió una solución de NH₄Cl (10 ml) a -78 °C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y la fase orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna DCM / MeOH (99:1) como el eluyente para dar el compuesto del título (700 mg, 46 %).

10

MW: 299,26
HPLCEM (Método B): [m/z]: 299,95

Procedimiento general 66: (3-Fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 344)

15

Bromuro de 3-Fluorofenil magnesio (1 M solución en THF; 0,86 ml, 4,33 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 8-nitroquinolin-7-carbaldehído (Intermedio 204) (0,35 g, 1,73 mmol) en THF seco (5 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM como el eluyente para dar el

20

compuesto del título (0,3 g, 58 %).
MW: 297,28
HPLCEM (Método D): [m/z]: 298,28

(4-Metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 345)

25

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 66, 8-nitroquinolin-7-carbaldehído (Intermedio 204) (0,3 g, 1,48 mmol), bromuro de 4-metoxi fenil magnesio (solución 0,5 M en THF; 1,7 ml, 7,40 mmol) y THF seco (5 ml) dio el compuesto del título (0,2 g, 45 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

30

MW: 310,3
HPLCEM (Método D): [m/z]: 311,3

(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 346)

35

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 66, 8-nitroquinolin-7-carbaldehído (Intermedio 204) (0,4 g, 1,9 mmol), bromuro de 3-cloro-4-fluorofenil magnesio (solución 0,5 M en THF; 3,1 ml, 13,3 mmol) y THF seco (10 ml) dio el compuesto del título (0,2 g, 33 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

40

MW: 332,7
HPLCEM (Método D): [m/z]: 333,7

(3,4-Difluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 347)

45

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 66, 8-nitroquinolin-7-carbaldehído (Intermedio 204) (0,4 g, 1,9 mmol), bromuro de 3,4-difluorofenil magnesio (solución 0,5 M en THF; 3,12 ml, 13,9 mmol) y THF seco (10 ml) dio el compuesto del título (0,4 g, 67 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

50

MW: 316,3
HPLCEM (Método D): [m/z]: 317,3

(8-Nitro-quinolin-7-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanol (Intermedio 348)

55

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 66, 8-nitroquinolin-7-carbaldehído (Intermedio 204) (0,4 g, 1,9 mmol), bromuro de (4-trifluorometoxi)fenil magnesio (solución 0,5 M en THF; 3,10 ml, 13,3 mmol) y THF seco (10 ml) dio el compuesto del título (0,2 g, 33 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 348,3
HPLCEM (Método D): [m/z]: 349,3

60

(2,4-Dimetoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 349)

65

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 66, 8-nitro-quinolin-7-carbaldehído (Intermedio 204) (600 mg, 0,29 mmol), bromuro de 2,4-dimetoxi fenil magnesio (solución 0,5 M en THF; 41,6 ml, 20 mmol) y THF (15 ml) dio el compuesto del título (700 mg, 59 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

MW: 340,34

HPLCEM (Método F) [m/z]: 341,30

(4-Fluoro-2-metil-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 350)

5 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 66, 8-nitro-quinolina-7-carbaldehído (Intermedio 204) (700 mg, 3,47 mmol), bromuro de 4-fluoro-2-metilofenil magnesio (solución 0,5 M en THF; 13,9ml, 6,93 mmol) y THF seco (70 ml) dio el compuesto del título (610 mg, 56 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (30:70) como el eluyente.

MW: 312,3

10 HPLCEM (Método C) [m/z]: 313,3

(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 351)

15 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 66, 8-nitro-quinolin-7-carbaldehído (Intermedio 204) (1,0 g, 4,9 mmol), bromuro de 3-fluoro-4-metoxifenilo magnesio (0,5 M en THF; 2,2 g, 9,9 mmol) y THF (100 ml) a -50 °C durante 1 h dio el compuesto del título (800 mg, 56 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano: DCM (30:70) como el eluyente.

MW: 328,3

HPLCEM (Método C): [m/z]: 329,3

20

Procedimiento general 67: (4-Fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 352)

Se añadió PDC (404 mg, 1,08 mmol) a una solución de (4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 337) (214 mg, 0,72 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se calentó a 30 °C y se continuó la agitación durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en tolueno, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (160 mg, 75 %).

25

MW: 296,25

HPLCEM (Método B): [m/z]: 296,95

(8-Nitro-quinolin-7-il)-p-tolil-metanona (Intermedio 353)

30

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 67, (8-nitro-quinolin-7-il)-p-tolil-metanol (Intermedio 338) (490 mg, 1,66 mmol) y PDC (939 mg, 2,5 mmol) en DCM (20 ml) dio el compuesto del título (269 mg, 55 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 292,29

35 HPLCEM (Método B): [m/z]: 293,35

(2-Metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 354)

40

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 67, (2-metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 339) (434 mg, 1,4 mmol) y PDC (789 mg, 2,1 mmol) en DCM (20 ml) dio el compuesto del título (296 mg,

69 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 308,29

HPLCEM (Método B): [m/z]: 308,95

45

(8-Nitro-quinolin-7-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (Intermedio 355)

50

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 67, (8-nitro-quinolin-7-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanol (Intermedio 340) (214 mg, 0,61 mmol) y PDC (346,74 mg, 0,92 mmol) en DCM (10 ml) dio el compuesto del título (140 mg, 66 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 346,26

HPLCEM (Método B): [m/z]: 346,95

(8-Nitro-quinolin-7-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona (Intermedio 356)

55

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 67, (8-nitro-quinolin-7-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanol 341 (350 mg, 1 mmol) y PDC (565,49 mg, 1,5 mmol) en DCM (30 ml) dio el compuesto del título (296 mg, 85 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 347,25

60 HPLCEM (Método B): [m/z]: 347,95

(3-Fluoro-piridin-4-il)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 357)

65

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 67, (3-fluoro-piridin-4-il)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 342) (141 mg, 0,47 mmol) y PDC (265 mg, 0,71 mmol) en DCM (10 ml) dio el compuesto del título (100 mg, 71 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 297,24

HPLCEM (Método B): [m/z]: 297,90

(5-Fluoro-piridin-2-il)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 358)

5

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 67, (5-fluoro-piridin-2-il)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 343) (900 mg, 3,0 mmol) y PDC (1,69 g, 4,5 mmol) en DCM (10 ml) dio el compuesto del título (646 mg, 70 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 297,25

10 HPLCEM (Método B):[m/z]: 297,95

Procedimiento general 68: (3-Fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 359)

15

Se añadió MnO₂ en polvo (0,87 g, 10 mmol) a una solución de (3-fluorofenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 344) (0,3 g, 1,01 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,25 g, 85 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 296,0

HPLCEM (Método C): [m/z]: 297,10

20

(4-Metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 360)

25

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 68, (4-metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 345) (0,2 g, 0,65 mmol), MnO₂ en polvo (0,87 g, 3,22 mmol) y DCM (20 ml) dio el compuesto del título (0,19 g, 97 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 308,28

HPLCEM (Método C): [m/z]: 309,28

30

(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 361)

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 68, (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 346) (0,2 g, 1,20 mmol), MnO₂ en polvo (1,05 g, 6,33 mmol) y DCM (20 ml) dio el compuesto del título (0,2 g, 50 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 330,7

35 HPLCEM (Método C): [m/z]: 331,7

(3,4-Difluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 362)

40

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 68, (3,4-difluorofenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 347) (0,4 g, 0,63 mmol), MnO₂ en polvo (1,56 g, 6,33 mmol) y DCM (20 ml) dio el compuesto del título (0,4 g, 90 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 314,24

HPLCEM (Método C): [m/z]: 315,24

45

(8-Nitro-quinolin-7-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona (Intermedio 363)

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 68, (8-nitro-quinolin-7-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanol (Intermedio 348) (0,2 g, 1,20 mmol), MnO₂ en polvo (1,05 g, 6,33 mmol) y DCM (20 ml) dio el compuesto del título (0,2 g, 50 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

MW: 349,3

HPLCEM (Método C): [m/z]: 350,3

(2,4-Dimetoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 364)

55

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 68, (2,4-dimetoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 349) (700 mg, 2,09 mmol), MnO₂ (1,78 g, 20 mmol) y DCM (15 ml) dio el compuesto del título (550 mg, 79 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 338,32

HPLCEM (Método C) [m/z]: 339,3

60

Procedimiento general 69: (4-Fluoro-2-metil-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 365)

65

Se añadió PCC (667 mg, 3,1 mmol) a una solución de (4-fluoro-2-metilofenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 350) (690 mg, 2,21 mmol) en DCM (700 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (30:70) como el eluyente para dar el compuesto del título

(600 mg, 87 %).
 MW: 310,29
 HPLCEM (Método C) [m/z]: 311,3

5 **(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 366)**

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 69, (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 351) (700 mg, 2,1 mmol), PCC (640 mg, 2,9 mmol) y DCM (700 ml) dio el compuesto del título (600 mg, 85 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano: DCM (30:70) como el eluyente.
 10 MW: 326,2
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 327,5

15 **(8-Amino-quinolin-7-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona (Intermedio 367)**

De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona 352 (160 mg, 0,54 mmol) y 10 % Pd-C (12 mg) en THF (10 ml) dio el compuesto del título (15 mg, 80 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 20 MW: 266,27
 HPLCEM (Método B): [m/z]: 267

(8-Amino-quinolin-7-il)-p-tolil-metanona (Intermedio 368)

De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (8-nitro-quinolin-7-il)-p-tolil-metanona (Intermedio 353) (260 mg, 0,89 mmol) y 10 % Pd-C (12 mg) en THF (15 ml) dio el compuesto del título (180 mg, 77 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 25 MW: 262,31
 HPLCEM (Método B): [m/z]: 263

30 **(8-Amino-quinolin-7-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona (Intermedio 369)**

De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (2-metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona 354 (296 mg, 0,96 mmol) y 10 % Pd-C (20 mg) en THF (15 ml) dio el compuesto del título (152 mg, 57 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (80:20) como el eluyente.
 35 MW: 278,31
 HPLCEM (Método B): [m/z]: 279

(8-Amino-quinolin-7-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (Intermedio 370)

40 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (8-nitro-quinolin-7-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanona 355 (140 mg, 0,4 mmol) y 10 % Pd-C (10 mg) en THF (10 ml) dio el compuesto del título (40 mg, 31 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (80:20) como el eluyente.
 45 MW: 316,28
 HPLCEM (Método B): [m/z]: 317

(8-Amino-quinolin-7-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona (Intermedio 371)

50 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (8-nitro-quinolin-7-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona (Intermedio 356) (296 mg, 0,85 mmol) y 10 % Pd-C (36 mg) en THF (10 ml) dio el compuesto del título (100 mg, 37 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (80:20) como el eluyente.
 55 MW: 317,27
 HPLCEM (Método B): [m/z]: 317,95

(8-Amino-quinolin-7-il)-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona (Intermedio 372)

60 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (3-fluoro-piridin-4-il)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 357) (100 mg, 0,34 mmol) y 10 % Pd-C (20 mg) en THF (10 ml) dio el compuesto del título (60 mg, 67 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (70:30) como el eluyente.
 65 MW: 267,26
 HPLCEM (Método B): [m/z]: 268,05

7-[(5-fluoropiridin-2-il)carbonil]-8-aminoquinolina (Intermedio 373)

De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, 7-[(5-fluoropiridin-2-il)carbonil]-8-nitroquinolina (Intermedio 358) (1,43 g, 4,9 mmol) y 10 % Pd-C (200 mg) en THF (60 ml) dio el compuesto del título (648mg, 43 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 267,26

5 HPLCEM (Método B):[m/z]: 267,95

(8-Amino-quinolin-7-il)-(3-fluoro-fenil)-metanona (Intermedio 374)

10 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (3-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 359) (0,25 g, 0,85 mmol) y 10 % Pd-C (30 mg) en THF (15 ml) dio el compuesto del título (0,11 g, 48 %) después de la purificación por cromatografía en columna con hexano / DCM (30:70) como el eluyente.

MW: 266,27

HPLCEM (Método C) [m/z]: 267,3

15 **(8-Amino-quinolin-7-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona (Intermedio 375)**

De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (4-metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona 360 (200 mg, 0,65 mmol), 10 % Pd-C (25 mg) y THF(10 ml) dio el compuesto del título (105 mg, 60 %) después de la purificación por cromatografía en columna con hexano / DCM (30:70) como el eluyente.

20 MW: 278,3

HPLCEM (Método C) [m/z]: 279,3

(8-Amino-quinolin-7-il)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona (Intermedio 376)

25 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 361) (150 mg, 0,45 mmol), 10 % Pd-C (20 mg) y THF (10 ml) dio el compuesto del título (90 mg, 66 %) después de la purificación por cromatografía en columna con hexano / DCM (30:70) como el eluyente.

MW: 300,7

30 HPLCEM (Método C) [m/z]: 301,7

(8-Amino-quinolin-7-il)-(3,4-difluoro-fenil)-metanona (Intermedio 377)

35 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (3,4-difluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 362) (400 mg, 0,64 mmol) 10 % Pd-C (45 mg) y THF (10 ml) dio el compuesto del título (210 mg, 65 %) después de la purificación por cromatografía en columna con hexano / DCM (30:70) como el eluyente.

MW: 284,3

HPLCEM (Método C) [m/z]: 285,3

40

(8-Amino-quinolin-7-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona (Intermedio 378)

45 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (8-nitro-quinolin-7-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona (Intermedio 363) (400 mg, 0,45 mmol), 10 % Pd-C (40 mg) y THF (10 ml) dio el compuesto del título (300 mg, 88 %) después de la purificación por cromatografía en columna con hexano / DCM (30:70) como el eluyente.

MW: 320,3

HPLCEM (Método C) [m/z]: 320,3

50 **(8-Amino-quinolin-7-il)-(2,4-dimetoxi-fenil)-metanona (Intermedio 379)**

De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (2,4-dimetoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 364) (150 mg, 0,44 mmol) 10 % Pd/C (15 mg) en MeOH:THF (3 ml:3 ml) dio el compuesto del título (110 mg, 80 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55 MW: 309,84

HPLCEM (Método C): [m/z]: 310

(8-Amino-quinolin-7-il)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-metanona (Intermedio 380)

60 De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (4-fluoro-2-metil-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 365) (600 mg, 1,94 mmol), 10 % paladio sobre carbono (60 mg) y THF (30 ml) dio el compuesto del título (400 mg, 73 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (30:70) como el eluyente.

MW: 280,3

65 HPLCEM (Método C) [m/z]: 281,3

(8-Amino-quinolin-7-il)-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-metanona (Intermedio 381)

De forma similar usando la ruta 22 procedimiento general 55, (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 366) (600 mg, 1,84 mmol), 10 % paladio sobre carbono (60 mg) y THF(10 ml) dio el compuesto del título (400 mg, 80 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (40:60) como el eluyente.

MW: 296,3

HPLCEM (Método C) [m/z]: 297,3

10 Procedimiento general 70: 3,3-dióxido de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 382)

Se añadió cloruro de N-Metilsulfamoilo (Intermedio 213) (161 mg, 1,24 mmol) a una suspensión de (8-aminoquinolin-

15 7-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona (Intermedio 367) (110 mg, 0,41 mmol) en piridina (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió NaBH₄ (16 mg, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h adicionales. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna heptano / EtOAc (gradiente 80:20 - 50:50) como el

20 eluyente para dar el compuesto del título (20 mg, 14 %).

EOAI3350579 VIT-1895

MW: 343,38

HPLCEM (Método A): [m/z]: 344,1 0

25 3,3-dióxido de 2-Metil-1-p-tolil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 383)

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general (Intermedio 70), (8-amino-quinolin-7-il)-p-tolil-metanona (Intermedio 368) (180 mg, 0,69 mmol), cloruro de N-metilsulfamoilo (Intermedio 213) (267 mg, 2,06 mmol) y NaBH₄ (26 mg, 0,69 mmol) en piridina (10 ml) dio el compuesto del título (1 2 mg, 5 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (80:20 - 50:50) como el eluyente.

30

EOAI3351292 VIT-1934

MW: 339,41

HPLCEM (Método A): [m/z]: 340

35 3,3-dióxido de 1-(2-Metoxi-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 384)

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, (8-amino-quinolin-7-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona (Intermedio 369) (152 mg, 0,55 mmol), cloruro N-metilsulfamoilo (Intermedio 213) (212 mg, 1,64 mmol) y NaBH₄ (21 mg, 0,55 mmol) en piridina (10 ml) dio el compuesto del título (85 mg, 44 %) después de trituración a partir de MeOH.

40

EOAI3352086 VIT-1942

MW: 355,41

HPLCEM (Método A): [m/z]: 356,40

45

3,3-dióxido de 2-Metil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 385)

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general (Intermedio 70), (8-amino-quinolin-7-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanona (Intermedio 370) (40 mg, 0,13 mmol), cloruro de N-metilsulfamoilo (Intermedio 213) (49 mg, 0,38 mmol) y NaBH₄ (4,8 mg, 0,13 mmol) en piridina (5 ml) dio el compuesto del título (34 mg, 68 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

50

EOAI3358830 VIT-2063

MW: 393,38

55 HPLCEM (Método A): [m/z]: 394,10

3,3-dióxido de 2-Metil-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 386)

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, (8-amino-quinolin-7-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona (Intermedio 371) (100 mg, 0,32 mmol), cloruro de N-metilsulfamoilo (Intermedio 213) (49 mg, 0,38 mmol) y NaBH₄ (1 2 mg, 0,315 mmol) en piridina (5 ml) dio el compuesto del título (65 mg, 52 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

60

EOAI3360126 VIT-2115

65 MW: 394,37

HPLCEM (Método A): [m/z]: 395,20

3,3-dióxido de 1-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 387)

- 5 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, (8-amino-quinolin-7-il)-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona (Intermedio 372) (60 mg, 0,22 mmol), cloruro de N-metilsulfamoilo (Intermedio 213) (87 mg, 0,67 mmol) y NaBH₄ (8,5 mg, 0,22 mmol) en piridina (5 ml) dio el compuesto del título (24 mg, 31 %).
EOAI3363869 VIT-2128
MW: 344,36
- 10 HPLCEM (Método A): [m/z]: 345,30

3,3-dióxido de 1-(5-Fluoro-piridin-2-il)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 388)

- 15 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, 7-[(5-fluoropiridin-2-il)carbonil]-8-aminoquinolina (Intermedio 373) (648mg, 2,4mmol), cloruro de N-metilsulfamoilo (Intermedio 213) (942 mg, 7,2mmol) y NaBH₄ (92 mg, 2,4mmol) en piridina (10 ml) dio el compuesto del título (57mg, 2,2 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas).
EOAI3363829 VIT-2241
- 20 MW: 344,37
HPLCEM (Método A):[m/z]: 344,95

3,3-dióxido de 1-(3-Fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 389)

- 25 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, (8-amino-quinolin-7-il)-(3-fluoro-fenil)-metanona (Intermedio 374) (100 mg, 0,38 mmol), Cloruro de N-metilsulfamoilo (Intermedio 213) (146 mg, 1,13 mmol) y NaBH₄ (14 mg, 0,38 mmol) en piridina (3 ml) dio el compuesto del título (50 mg, 39 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).
- 30 EOAI3362738 VIT-2211
MW: 343,38
HPLCEM (Método A): [m/z]: 344

3,3-dióxido de 1-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 390)

- 40 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, (8-amino-quinolin-7-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona (Intermedio 375) (95 mg, 0,34 mmol), Cloruro de N-metilsulfamoilo (Intermedio 213) (133 mg, 1,02 mmol) y NaBH₄ (1 3 mg, 0,34 mmol) en piridina (5 ml) dio el compuesto del título (8 mg, 7 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).
EOAI3362737 VIT-2210
MW: 355,41
HPLCEM (Método A): [m/z]: 356

3,3-dióxido de 1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 391)

- 50 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, (8-amino-quinolin-7-il)-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona (Intermedio 376) (80 mg, 0,27 mmol), Cloruro de N-metilsulfamoilo (Intermedio 213) (103 mg, 0,8 mmol) y NaBH₄ (10 mg, 0,27 mmol) en piridina (3 ml) dio el compuesto del título (35 mg, 35 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).
EOAI3363443 VIT-2228
MW: 377,82
HPLCEM (Método A): [m/z]: 377,95

3,3-dióxido de 1-(3,4-Difluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 392)

- 60 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, 7-[(3,4difluorofenil)carbonil]-8-aminoquinolina (Intermedio 377) (100 mg, 0,35 mmol), Cloruro de N-metilsulfamoilo (intermedio 213) (105 mg, 1,0 mmol) y NaBH₄ (14mg, 0,34 mmol) en piridina (4 ml) dio el compuesto del título (62 mg, 47 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).
EOAI3363827 VIT-2242
MW: 361,37
- 65 HPLCEM (Método A):[m/z]: 361,95

2-Metil-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno 3,3-dióxido de (Compuesto de Ejemplo 393)

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, 7[(4-trifluorometoxifenil) carbonil]-8-aminoquinolina (Intermedio 378) (100 mg, 0,31 mmol), Cloruro de N-metilsulfamilo (Intermedio 213) (105 mg, 1,0 mmol) y NaBH₄ (14mg, 0,34 mmol) en piridina (4 ml) dio el compuesto del título (70 mg, 56 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).
EOAI3363828 VIT-2243
MW: 409,39
HPLCEM (Método A):[m/z]: 410

Procedimiento general 71: 3,3-dióxido de 1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 394)

Se añadió cloruro de N-metilsulfamilo (Intermedio 213) (504 mg, 3,88 mmol) gota a gota a una solución de (8-amino-quinolin-7-il)-(2,4-dimetoxi-fenil)-metanona (Intermedio 379) (200 mg, 0,65 mmol) en piridina seca (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 h (se añadieron equivalentes adicionales de cloruro metilsulfamilo según se requirieran después de 24 h). Después de completarse la reacción (monitoreado por LCMS), se añadió (95 mg, 2,58 mmol) NaBH₄ y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con agua, se concentró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente para dar el compuesto del título (40 mg, 16 %).
EOAI3366421 VIT-2356
MW: 385,44
HPLCEM (Método F):[m/z]: 386,4

3,3-dióxido de 1-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 395)

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 71, (8-amino-quinolin-7-il)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-metanona (Intermedio 380) (200 mg, 0,71 mmol), Cloruro de N-metilsulfamilo (Intermedio 213) (700 mg, 5,4 mmol), NaBH₄ (81 mg, 2,14 mmol) y piridina (6 ml) dio el compuesto del título (40 mg, 16 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones neutras).
EOAI3366861 VIT-2375
MW: 357,4
HPLCEM (Método F) [m/z]: 358,3

3,3-dióxido de 1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 396)

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 71 (8-amino-quinolin-7-il)-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-metanona (Intermedio 381) (200 mg, 0,6 mmol), Cloruro de N-metilsulfamilo (Intermedio 213) (260 mg, 2,0 mmol), NaBH₄ (76 mg, 2,0 mmol) y piridina (2 ml) dio el compuesto del título (1 30 mg, 52 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (50:50) como el eluyente.
EOAI3366690 VIT-2363
MW: 373,4
HPLCEM (Método F) [m/z]: 374,4

RUTA 24 (véase anteriormente)**Procedimiento general 72: 3,3-dióxido de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 397)**

Se añadió Cloruro de N-metilsulfamilo 213 (729,9 mg, 5,63 mmol) a una solución de (8-amino-quinolin-7-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona 367 (500 mg, 1,88 mmol) en piridina (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió NaBH₄ (213 mg, 5,63 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó por la adición de agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con heptano / EtOAc como el eluyente para dar el compuesto del título (12 mg, 2 %).
EOAI3356906 VIT-2013
MW: 347,41
HPLCEM (Método A): [m/z]: 348,05

RUTA 29 (véase anteriormente)**Procedimiento general 73: 3,3-dióxido de 1-(4-Fluoro-fenil)-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 398)**

5 (8-Amino-quinolin-7-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona 367 (100 mg, 0,38 mmol) y sulfamida (361 mg, 3,76 mmol) en piridina (3 ml) y se calentaron en un microondas a 140 °C durante 2 h. Después de enfriarse, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF anhidro (5 ml). Se añadió LiAlH₄ (26 mg, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con agua (5 ml) y el precipitado

10 resultante se recogió por filtración y se secó. El sólido bruto se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (27 mg, 22 %).

EOAI3359191 VIT-2087

MW: 329,35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 330

RUTA 30 (véase anteriormente)**Procedimiento general 74: 3,3-dióxido de 9-Bromo-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 399)**

20 Se añadió bromo (7,48 ml, 0,15 mmol) a una solución de 3,3-dióxido de 1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno 382 (50 mg, 0,15 mmol) en dioxano:cloroformo (1:1,4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El sólido resultante se trituró a partir de MeOH para dar el compuesto del título (17 mg, 28 %).

EOAI3360128 VIT-2129

MW: 422,27

HPLCEM (Método A): [m/z]: 423,75

RUTA 31 (véase anteriormente)**Procedimiento general 75: (8-Amino-5-cloro-quinolin-7-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona (Intermedio 400)**

35 Se añadió N-Clorosuccinimida (0,12 g, 0,93 mmol) a una solución de (8-amino-quinolin-7-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona 367 (0,25 g, 0,93 mmol) en CCl₄ (3 ml) seguido de HCl (cat) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se inactivó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM como el eluyente para dar el compuesto del título (0,1 g, 43 %).

MW: 300,72

HPLCEM (Método D): [m/z]: 300,72

3,3-dióxido de 9-Cloro-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 401)

45 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, (8-amino-5-cloro-quinolin-7-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona 400 (105 mg, 0,34mmol), Cloruro de N-metilsulfamoilo 213 (135 mg, 1,0 mmol) y NaBH₄ (14mg, 0,34 mmol) en piridina (4 ml) dio el compuesto del título (57 mg, 44 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

EOAI3362468 VIT-2202

MW: 377,83

50 HPLCEM (7 min):[m/z]: 377,95, 4,67min.

RUTA 32 (véase anteriormente)**Procedimiento general 76: 1-[1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3λ⁶-tia-2,4,5-triazafenanthren-9-il]-etanona (Compuesto de Ejemplo 402)**

60 Se desgasificaron DMF (2,6 ml) y agua (0,6 ml) en un tubo de microondas con N₂, 3,3-dióxido de 9-Bromo-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno 399 (100 mg, 0,27mmol), Pd(OAc)₂ (10,6 mg, 0,047mmol), 1,3-bis(difenilofosfino)propano (39 mg, 0,09mmol) y K₂CO₃ (39 mg, 0,28mmol) y viniléter de n-butilo (154 ml, 1,1mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 100 °C (200 W, < 250 PSI) durante 40 min. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con THF (5 ml), se acidificó con HCl conc. (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La fase orgánica se diluyó con DCM (30 ml), y se lavó con HCl solución a pH= 5-6 (20 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo

65 bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / EtOAc (95:5) para dar el compuesto del título (17mg, 15 %).

EOAI3361317 VIT-2187

MW: 385,42

HPLCEM (Método A):[m/z]: 386

5 **Procedimiento general 77: 1-[1-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ⁶-tia-2,4,5-triazafenanthren-9-il]-etanol (Compuesto de Ejemplo 403)**

10 Se añadió Dimetilamina (2,0M en THF; 65 μl, 0,13 mmol) a una solución de 1-(6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ⁶-tia-4,5-diaza-chrysen-12-il)-etanona 402 (50 mg, 0,13mmol) en EtOH (2 ml) seguido de Ti(OiPr)₄ (37 μl, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (5 mg, 0,13mmol). Después de 1 h, se añadió NaBH₄ adicional (5 mg, 0,13 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió NaBH₄ adicional (10 mg, 0,26 mmol) a 0 °C y la agitación continuó a temperatura ambiente 24 h. La reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (14 mg, 27 %).

15 EOAI3362736 VIT-2212

MW: 387,44

HPLCEM (Método A):[m/z]: 388,05

20 **RUTA 33 (véase anteriormente)**

20 **Procedimiento general 78: 8-Amino-quinolina-7-carbaldehído (Intermedio 404)**

25 8-nitroquinolina-7-carbaldehído 204 (100 mg, 0,49 mmol), polvo de hierro (0,02 ml, 4,95 mmol) y HCl conc. (2 gotas) se suspendió en una mezcla de EtOH / AcOH / agua (2:2:1) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución sat. de NaHCO₃ hasta que el pH se mantuvo neutro. La fase orgánica se purificó por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (80:20) como el eluyente para producir el compuesto del título (650 mg, 38 %).

30 MW: 172,18

HPLCEM (Método B): [m/z]: 172,95

3,3-dióxido de 2-Metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 405)

35 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, 8-amino-quinolina-7-carbaldehído (100 mg, 0,58 mmol), Cloruro de N-metilsulfamoilo (226 mg, 1,74 mmol), NaBH₄ (22 mg, 0,58 mmol) y piridina (1 ml) dio el compuesto del título (20 mg, 14 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (90:10) como el eluyente.

EOAI3365608 VIT-2304

MW: 249,29

40 HPLCEM (Método A): [m/z]: 250

RUTA 34 (véase anteriormente)

45 **Procedimiento general 79: 3,3-dióxido de 4H-3-Tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Intermedio 406)**

45 8-Amino-quinolina-7-carbaldehído 404 (100 mg, 0,58 mmol) y sulfamida (558 mg, 5,81 mmol) en piridina (2 ml) se calentaron en un microondas a 140 °C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en DCM y se neutralizó con ácido cítrico. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (111 mg, 82 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

MW: 233,25

HPLCEM (Método B): [m/z]: 233,90

55 **Procedimiento general 80: 3,3-dióxido de 1-Metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 407)**

60 Etoxietano - trifluoroborano (1:1; 32,3 ml, 0,26 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 3,3-dióxido de 4H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno 406 (60 mg, 0,26 mmol) en THF seco (3 ml) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a -78 °C. Metil litio (1,6 M en Et₂O; 1,61 ml, 2,57 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat (2 ml) a -78 °C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc y el residuo se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (18 mg, 28 %).

EOAI3366613 VIT-2362

65 MW: 249,29

HPLCEM (Método A): [m/z]: 250

RUTA 35 (véase anteriormente)**1-(8-Amino-quinolin-7-il)-propan-1-ol (Intermedio 408)**

- 5 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 66, 8-amino-quinolin-7-carbaldehído 404 (1 g, 5,83 mmol), bromuro de etil magnesio (3 M en THF; 5,81 ml, 17,44 mmol) y THF (30 ml) dio el compuesto del título (900 mg, 91 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.
- 10 MW: 202,26
HPLCEM (Método F) [m/z]: 203,2

1-(8-Nitro-quinolin-7-il)-etanol (Intermedio 409)

- 15 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 66, 8-amino-quinolin-7-carbaldehído 404 (350 mg, 2,03 mmol), bromuro de metil magnesio (solución 3 M en THF; 2,03 ml, 6,10 mmol) y THF seco (10 ml) dio el compuesto del título (200 mg, 52 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- MW: 188,23
HPLCEM (Método C) [m/z]: 189,2

1-(8-Amino-quinolin-7-il)-propan-1-ona (Intermedio 410)

- 20 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 68, 1-(8-amino-quinolin-7-il)-propan-1-ol 408 (1,0 g, 4,95 mmol), polvo de MnO₂ (4,3 g, 49,5 mmol) y DCM (10 ml) dio el compuesto del título (800 mg, 80 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25 MW: 200,24
HPLCEM (Método C) [m/z]: 201,2

1-(8-Amino-quinolin-7-il)-etanona (Intermedio 411)

- 30 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 68, 1-(8-nitro-quinolin-7-il)-etanol 409 (200 mg, 1,06 mmol), MnO₂ (925 mg, 10,63 mmol) y DCM (5 ml) dio el compuesto del título (150 mg, 78 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 35 MW: 186,22
HPLCEM (Método C) [m/z]: 187,2

3,3-dióxido de 1-Etil-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 412)

- 40 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 71, 1-(8-amino-quinolin-7-il)-propan-1-ona 410 (300 mg, 1,6 mmol), Cloruro de N-metilsulfamilo 213 (1 g, 7,7 mmol) y NaBH₄ (20 mg, 0,54 mmol) dio el compuesto del título (40 mg, 10 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.
- EOAI3366144 VIT-2348
MW: 277,35
HPLCEM (Método E) [m/z]: 278,3

1,2-Dimetil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno 3,3-dióxido de (Compuesto de Ejemplo 413)

- 45 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 71, 1-(8-amino-quinolin-7-il)-etanona 411 (200 mg, 1,07 mmol), Cloruro de N-metilsulfamilo 213 (700 mg, 5,40 mmol), NaBH₄ (79 mg, 2,13 mmol) y piridina (10 ml) dio el compuesto del título (40 mg, 13 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.
- 50 EOAI3366420 VIT-2355
MW: 263,32
HPLCEM (Método E) [m/z]: 264,3

RUTA 36 (véase anteriormente)**(4-Fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 337)**

- 60 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 66, 8-nitro-quinolin-7-carbaldehído 204 (12 g, 59,4 mmol), bromuro de 4-fluorofenil magnesio (solución 1 M en THF; 58,2 ml, 297 mmol) y THF seco (50 ml) dio el compuesto del título (10 g, 45 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc como el eluyente.
- 65 MW: 297,28
HPLCEM (Método C): [m/z]: 298,28

(4-Fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 352)

De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 68, (4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol 337 (1,6 g, 5,36 mmol), polvo de MnO₂ (4,67 g, 53,7 mmol) y DCM (20 ml) dio el compuesto del título (7,8 g, 98 %)

MW: 296,0

HPLCEM (Método C): [m/z]: 297,0

Procedimiento general 81: N-[1-(8-Amino-quinolin-7-il)-1-(4-fluoro-fenil)-met-(E)-iliden]-N',N'-dimetiletan-1,2-diamina (Intermedio 414)

Se añadieron N,N dimetiletilendiamina (2,5 ml, 3,37 mmol) y Ti(OEt)₄ (1,16 ml, 5,46 mmol) a una solución de (4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona 352 (400 mg, 1,35 mmol) en DCM/THF(10 ml:40 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se vertió en EtOAc / salmuera y la solución resultante se filtró a través de celite. El residuo sólido se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (414 mg, 91 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 336,4

HPLCEM (Método C):[m/z]: 338,37

Procedimiento general 82: N-[(8-Amino-quinolin-7-il)-(4-fluoro-fenil)-metil]-N',N'-dimetil-etan-1,2-diamina (Intermedio 415)

Se añadió NaBH₄ (181 mg, 4,9 mmol) a una solución de N-[1-(8-amino-quinolin-7-il)-1-(4-fluoro-fenil)-met-(E)-iliden]-N',N'-dimetil-etan-1,2-diamina 414 (550 mg, 1,63 mmol) en EtOH (12 ml) a 0 °C y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar, la reacción se inactivó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (97:3) para dar el compuesto del título (420 mg, 75 %).

MW: 338,4

HPLCEM (Método C): [m/z]: 340,40

Procedimiento general 83: {2-[1-(4-Fluoro-fenil)-3,3-dioxo-3,4-dihidro-1H-3λ⁶-tia-2,4,5-triaza-fenanthren-2-il]-etil}-dimetil-amina (Compuesto de Ejemplo 416)

Se añadió sulfamida (272 mg, 2,84 mmol) a una solución de N-[(8-amino-quinolin-7-il)-(4-fluoro-fenil)-metil]-N',N'-dimetil-etan-1,2-diamina 415 (160 mg, 0,47 mmol) en piridina (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 1,5 h en un tubo sellado. Después de enfriar, el disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (98:2) para dar el compuesto del título (35 mg, 18 %).

EOAI3366860 VIT-2374

MW: 400,48

HPLCEM (Método E): [m/z]: 401,40

RUTA 37 (véase anteriormente)

Procedimiento general 84: 2-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-[1,3]dioxolano (Intermedio 41 7)

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, equipado con un aparato Dean-Stark, se añadió 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (5 g, 24,6 mmol), etan-1,2-diol (4,12 ml, 73,9 mmol), y ácido p-toluensulfónico (424 mg, 2,46 mmol). La mezcla resultante se colocó en nitrógeno, se disolvió en tolueno anhidro (100 ml) y se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO₃ (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (95:5) como el eluyente para dar el compuesto del título (4,69 g, 77 %). La estructura se confirmó por RMN 1 H.

Procedimiento general 85 y 86: (3-[1,3]Dioxolan-2-il-4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol (Intermedio 418)

Se suspendió Magnesio (983 mg, 40,5 mmol) en THF anhidro (30 ml). Se añadió 1,2-dibromoetano (0,17 ml, 2,02 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,3]dioxolano 417 (3,2 g, 12,95 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió el reactivo de Grignard (0,43 M; 28,6 ml) a una suspensión de 8-nitroquinolin-7-carbaldehído 204 (2,5 g, 12,4 mmol) en THF seco (30ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH₄Cl sat. (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna

con heptano / EtOAc (50:50) como el eluyente para dar el compuesto del título (3,39 g, 74 %).

MW: 370,33

HPLCEM (Método B): [m/z]: 371,30

5 (3-[1,3]Dioxolan-2-il-4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona (Intermedio 419)

De una forma similar, usando la ruta 27 procedimiento general 67, (3-[1,3]dioxolan-2-il-4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanol 418 (3,39 g, 9,15 mmol) y PDC (5,17 g, 13,73 mmol) en DCM (50 ml) dio el compuesto del título (2,65 g, 79 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 MW: 368,32

HPLCEM (Método B): [m/z]: 369,35

(8-Amino-quinolin-7-il)-(3-[1,3]dioxolan-2-il-4-fluoro-fenil)-metanona (Intermedio 420)

15 De una forma similar, usando la ruta 26 procedimiento general 55, (3-[1,3]dioxolan-2-il-4-fluoro-fenil)-(8-nitro-quinolin-7-il)-metanona 419 (2,65 g, 7,19 mmol) y 10 % Pd-C (153 mg) en THF (80 ml) dio el compuesto del título (1,41 g, 58 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (70:30) como el eluyente.

MW: 338,33

20 HPLCEM (Método B): [m/z]: 339,45

3,3-dióxido de 1-(3-[1,3]Dioxolan-2-il-4-fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Intermedio 421)

25 De forma similar usando la ruta 27 procedimiento general 70, (8-amino-quinolin-7-il)-(3-[1,3]dioxolan-2-il-4-fluorofenil)-metanona 420 (500 mg, 1,48 mmol), Cloruro de N-metilsulfamoilo 213 (574 mg, 4,43 mmol) y NaBH₄ (56 mg, 1,48 mmol) en piridina (10 ml) dio el compuesto del título (442 mg, 72 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (50:50) como el eluyente.

MW: 415,44

30 HPLCEM (Método B): [m/z]: 416,85

Procedimiento general 87: 2-Fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ⁶-tia-2,4,5-triaza-fenanthren-1-il)-benzaldehído (Intermedio 422)

35 Se añadió HCl 6 M (5 ml) gota a gota a una solución de 3,3-dióxido de 1-(3-[1,3]dioxolan-2-il-4-fluoro-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno 421 (390 mg, 0,94 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con K₂CO₃ sat y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (95:5) como el eluyente

40 para dar el compuesto del título

(1 80 mg, 52 %).

MW: 371,39

HPLCEM (Método B): [m/z]: 372,35

45 Procedimiento general 88: metil éster del ácido 2-Fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ⁶-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzoico (Intermedio 423)

50 Se añadió AcOH (23,1 ml, 0,4 mmol) gota a gota a una solución de 2-fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ⁶-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzaldehído 422 (50 mg, 0,13 mmol), MnO₂ (176 mg, 2,02 mmol), y cianuro sódico (66 mg, 1,35 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml, x2) y DCM (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (50 mg, 93 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 401,41

55 HPLCEM (Método B): [m/z]: 402

Procedimiento general 89: ácido 2-Fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ⁶-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzoico (Compuesto de Ejemplo 424)

60 Se añadió LiOH (10 mg, 0,25 mmol) en agua (0,5 ml) a una solución de metil éster del ácido 2-fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ⁶-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzoico 423 (50 mg, 0,12 mmol) en THF:MeOH (1:1; 2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se diluyó en la mínima cantidad de agua y se acidificó a pH = 3-4 con HCl 2 M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El sólido bruto se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (8 mg, 17 %).

65

EOAI3362467 VIT-2203

MW: 387,39

HPLCEM (Método A): [m/z]: 387,95

5 **Procedimiento general 90: N'-[2-Fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ*6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-bencil]-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (Compuesto de Ejemplo 425)**

10 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (40 mg, 0,19 mmol) a una solución de 2-fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ*6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzaldehído 422 (50 mg, 0,13 mmol) y N,N-dimetiloetan-1,2-diamina (12,9 μl, 0,16 mmol) en DCE (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h. La reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (1 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo bruto se trituró a partir de cloroformo / MeOH para dar el compuesto del título (20 mg, 34 %).

EOAI3361314 VIT-2184

15 MW: 443,54

HPLCEM (Método A): [m/z]: 444,15

20 **[2-Fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ*6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-bencil]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (Compuesto de Ejemplo 426)**

De forma similar, usando la ruta 37 procedimiento general 90, 2-fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ*6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzaldehído 422 (15,9 ml, 0,13 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (40 mg, 0,19 mmol) en DCE (2 ml) dio el compuesto del título (22 mg, 34 %) después de trituración a partir de MeOH.

25 EOAI3361315 VIT-2185

MW: 485,57

HPLCEM (Método A): [m/z]: 486,40

30 **3,3-dióxido de 1-(4-Fluoro-3-piperazin-1-ilometil-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-2H-3-tia-2,4,5-triaza-fenantreno (Compuesto de Ejemplo 427)**

De forma similar usando la ruta 37 procedimiento general 90, 2-fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ*6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzaldehído 422 (50 mg, 0,13 mmol), piperazina (12 mg, 0,13 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (40 mg, 0,19 mmol) en DCE (2 ml) dio el compuesto del título (6 mg, 10 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

35 EOAI3361316 VIT-2186

MW: 441,52

HPLCEM (Método A): [m/z]: 442,10

40 **Procedimiento general 91: [2-Fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ*6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-fenil]-morfolin-4-il-metanona (Compuesto de Ejemplo 428)**

45 Se añadió TBTU (49,73 mg, 0,15 mmol) a una suspensión de ácido 2-fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ*6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzoico 424 (60 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadieron Morfolina (13,6 μl, 0,15 mmol) y DIPEA (25,6 μl, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 ml). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (32 mg, 45 %).

EOAI3362847 VIT-2220

50 MW: 456,49

HPLCEM (Método A): [m/z]: 457,10

55 **N-(2-Dimetilamino-etil)-2-fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ*6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzamida (Compuesto de Ejemplo 429)**

De una forma similar, usando la ruta 37 procedimiento general 90, ácido 2-fluoro-5-(2-metil-3,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3λ*6*-tia-2,4,5-triaza-fenantren-1-il)-benzoico 424 (60 mg, 0,15 mmol), TBTU (50 mg, 0,15 mmol), N,N-dimetiloetan-1,2-diamina (16,9 ml, 0,15 mmol) y DIPEA (25,6 μl, 0,15 mmol) en DCM (1 ml) dio el compuesto del título (10 mg, 14 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

60 EOAI3362848 VIT-2221

MW: 457,52

HPLCEM (Método A): [m/z]: 458,05

65 **RUTA 38 (véase anteriormente)**

Procedimiento general 92: metil éster del ácido 4-Bencilsulfanil-3-nitro-benzoico (Intermedio 430)

Una solución de 4-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (1 g, 4,65 mmol) en EtOH (13 ml) se añadió a una solución de bencilmercaptano (0,65 ml, 5,53 mmol), Na₂CO₃ (0,64 g, 6,1 mmol) y agua (3 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y se secó para dar el compuesto del título (2,5 g, 88 %). La estructura se confirmó por RMN ¹H.

1-Bencilsulfanil-4-metanesulfonyl-2-nitro-benceno (Intermedio 431)

De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 92, 1-cloro-4-metanesulfonyl-2-nitrobenzoceno (750 mg, 3,19 mmol), bencilmercaptano (450 ml, 3,82 mmol), Na₂CO₃ (439 mg, 4,14 mmol) y EtOH:agua (25 ml: 18 ml) a 90 °C durante 4 h dio el compuesto del título (950 mg, 92 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

15 2-Bencilsulfanil-5-metil-piridina (Intermedio 432)

De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 92, 2-cloro-5-metil piridina (200 mg, 1,5 mmol), K₂CO₃ (325 mg, 2,3 mmol), bencilmercaptano (292 mg, 2,3 mmol) y DMSO (1,5 ml) a 150 °C durante 4 h dio el compuesto del título (235 mg, 69 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 MW: 215,32

HPLCEM (Método C):[m/z]: 216

2-Bencilsulfanil-6-metil-piridina (Intermedio 433)

25 De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 92, 2-cloro-6-metilpiridina (1 g, 7,8 mmol), K₂CO₃ (1,62 g 11,75 mmol), bencilmercaptano (1,46 g 11,8 mmol) y DMSO (7,5 ml) a 150 °C durante 4 h en un tubo sellado dio el compuesto del título (780 mg, 47 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 215,32

30 HPLCEM (Método C):[m/z]: 216,32

3-Bencilsulfanil-5-trifluorometil-piridina (Intermedio 434)

35 De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 92, 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina (400 mg, 1,76 mmol), K₂CO₃ (366 mg, 2,65 mmol), bencilmercaptano (330 mg, 2,65 mmol) y DMSO (3,2 ml) a 150 °C durante 4 h en un tubo sellado dio el compuesto del título (122 mg, 25 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (99:1) como el eluyente.

MW: 269,29

HPLCEM (Método C): [m/z]: 269,99

40

2-Bencilsulfanil-pyrazina (Intermedio 435)

45 De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 92, 2-cloropyrazina (1 g, 8,73 mmol), K₂CO₃ (1,80 g 13,1 mmol), bencilmercaptano (1,62 g 13,1 mmol) y DMSO (8 ml) a 150 °C durante 4 h en un tubo sellado dio el compuesto del título (805 mg, 45 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (97:3) como el eluyente.

MW: 202,22

HPLCEM (Método C): [m/z]: 203

50 2-Bencilsulfanil-Tiazol (Intermedio 436)

De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 92, 2-bromoTiazol (700 mg, 4,2 mmol), K₂CO₃ (884 mg, 6,4 mmol), bencilmercaptano (795 ml 6,4 mmol) en DMSO (6 ml) a 150 °C durante 4 h en un tubo sellado dio el compuesto del título (740 mg, 83 %) después de la purificación por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (98:2) como el eluyente.

55

MW: 207,32

HPLCEM (Método C): [m/z]: 208

2-Bencilsulfanil-3-nitro-piridina (Intermedio 437)

60

De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 92, 2-cloro-3-nitropiridina (2 g, 12,7 mmol), Na₂CO₃ (1,75 g, 16,6 mmol), bencilmercaptano (1,87 g, 15,1 mmol) y EtOH (20 ml) a 90 °C durante 4 h dio el compuesto del título (3 g, 96 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

65

Procedimiento general 93: metil éster del ácido 4-Clorosulfonyl-3-nitro-benzoico (Intermedio 438)

5 Gas cloro se burbujeó a través de una suspensión de metil éster del ácido 4-bencilsulfanil-3-nitrobenzoico 430 (1,5 g, 82,5 mmol) en AcOH (30 ml) y agua (20 ml) durante 5-6 h a 0 °C. La mezcla se extrajo con DCM y la fase orgánica se lavó con meta-bisulfato sódico, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,65 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

Cloruro de 4-Metansulfonil-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 439)

10 De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 93, 1-bencilsulfanil-4-metansulfonil-2-nitro-benceno 431 (500 mg, 1,54 mmol) en AcOH:agua (2:3, 9 ml) a 0 °C durante 6 h dio el compuesto del título (456 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

Cloruro de 5-Metil-piridin-2-sulfonilo (Intermedio 440)

15 De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 93, 2-bencilsulfanil-5-metil-piridina 432 (100 mg, 0,46 mmol) en cloroformo (5 ml) y agua (5 ml) dio el compuesto del título (83 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

Cloruro de 6-Metil-piridin-2-sulfonilo (Intermedio 441)

20 De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 93, 2-bencilsulfanil-6-metil-piridina 433 (500 mg, 2,3 mmol) en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml) dio el compuesto del título (538 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

25

Cloruro de 5-Trifluorometil-piridin-3-sulfonilo (Intermedio 442)

30 De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 93, 3-bencilsulfanil-5-trifluorometil-piridina 434 (120 mg, 0,44 mmol) en cloroformo (5 ml) y agua (5 ml) dio el compuesto del título (155 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

Cloruro de Pirazin-2-sulfonilo (Intermedio 443)

35 De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 93, 2-bencilsulfanil-pirazina 435 (600 mg, 2,9 mmol) en cloroformo (30 ml) y agua (30 ml) dio el compuesto del título (580 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

Cloruro de Tiazol-2-sulfonilo (Intermedio 444)

40 De forma similar usando la ruta 38 procedimiento general 93, 2-bencilsulfanil-Tiazol 436 (500 mg, 2,3 mmol) en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml) dio el compuesto del título (510 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

Procedimiento general 94: cloruro de 3-Nitro-piridin-2-sulfonilo (Intermedio 445)

45

50 Se añadieron AcOH (6 ml) y agua (12 ml) a una solución de 2-bencilsulfanil-3-nitro-piridina 437 (3,0 g, 12,2 mmol) en DCM (42 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Una suspensión de 1,3-dicloro-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-diona (7,20 g, 36,58 mmol) en DCM (24 ml) se añadió porción a porción a la solución en agitación vigorosa. La mezcla se dejó calentar lentamente a 25 °C y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla se vertió en una solución de metabisulfito sódico ac. al 5 % (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua, solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,7 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

55 RUTA 39 (véase anteriormente)

Procedimiento general 95: ácido 4-Cloro-2-nitro-bencensulfónico (Intermedio 446)

60 Una suspensión de Na₂SO₃ (3,26 g, 25,9 mmol) en EtOH (32 ml) y agua (40 ml) se añadió a una solución de 5-cloro-2-fluoro nitrobenzoceno (2,0 g, 11,4 mmol) en EtOH (24 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. después de enfriar, la mezcla se acidificó a pH=2 con HCl conc. (2 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con solución de salmuera (12 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se enfrió en un baño de hielo y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,54 g, 57 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65

MW: 237,62

HPLCEM (Método C): [m-z]: 235,90

Ácido 5-Metoxi-2-nitro-bencensulfónico (Intermedio 447)

5 De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 95, 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno (2 g, 11,7 mmol) en EtOH (24 ml), Na₂SO₃ (3,34 g, 26,5 mmol) en EtOH:agua (32 ml:40 ml) a 70 °C durante 16 h dio el compuesto del título (2,4 g, 88 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 233,20

HPLCEM (Método C): [m/z]: 231,9

10 Ácido 4-Metil-2-nitro-bencensulfónico (Intermedio 448)

De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 95, 1-fluoro-4-metil-2-nitrobenceno (2,0 g 12,9 mmol) en EtOH (24 ml) y Na₂SO₃ (3,68 g, 29,2 mmol) en EtOH:agua (32 ml: 40 ml) a 70 °C durante 16 h dio el compuesto del título (6,2 g, como la sal) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 MW: 217,20

HPLCEM (Método C): [m/z]: 216

Ácido 5-Metil-2-nitro-bencensulfónico (Intermedio 449)

20 De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 95, 2-fluoro-4-metil-1-nitrobenceno (2 g, 12,9 mmol) en EtOH (24 ml) y Na₂SO₃ (2,04 g, 16,0 mmol) en EtOH:agua (40 ml: 32 ml) a 70 °C durante 14 h dio el compuesto del título (7 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 217,20

HPLCEM (Método C): [M-H]: 216,0

25

Ácido 5-Fluoro-2-nitro-bencensulfónico (Intermedio 450)

30 De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 95, 2,4-difluoronitrobenceno (2,0 g, 12,0 mmol) en EtOH (24 ml) y Na₂SO₃ (3,6 g, 28 mmol) en EtOH:agua (32 ml: 40 ml) a 70 °C durante 14 h dio el compuesto del título (0,6 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

Ácido 2-Metil-6-nitro-bencensulfónico (Intermedio 451)

35 De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 95, 2-fluoro-3-nitrotolueno (2,5 g 16,1 mmol) en EtOH (60 ml) y Na₂SO₃ (4,61g, 36,58 mmol) en EtOH: agua (40 ml: 50 ml) a 70 °C durante 16 h dio el compuesto del título (7,2 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 217,20

HPLCEM (Método C): [m/z]: 215,9

40

Ácido 4-Fluoro-5-metil-2-nitro-bencensulfónico (Intermedio 452)

45 De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 95, 1,4-difluoro-2-metil-5-nitrobencen (1,2 g, 6,93 mmol) en EtOH (10 ml) y Na₂SO₃ (1,98 g, 15,7 mmol) en EtOH:agua (40 ml:25ml) a 70 °C durante 16 h dio el compuesto del título (1,2 g, 73 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MW: 235,19

HPLCEM (Método C):[m/z]: 234

Ácido 2-Nitro-5-trifluorometil-bencensulfónico (Intermedio 453)

50 De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 95, 2-fluoro-1-nitro-4-(trifluorometil)benceno (730 mg 3,4 mmol) en EtOH (10 ml) Na₂SO₃ (1 g, 7,9 mmol) en EtOH:agua (14 ml:15ml) dio el compuesto del título (700 mg, 73 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 271,17

HPLCEM (Método C): [m/z]: 270

55

Procedimiento general 96: cloruro de 4-Cloro-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 454)

60 Se añadió DMF (0,06 ml, cat) a una solución de ácido 4-cloro-2-nitrobencensulfónico (600 mg, 2,5 mmol) en SOCl₂ (3,1 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar, el disolvente se retiró al vacío. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo repetidamente con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (560 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

65 Cloruro de 5-Metoxi-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 455)

De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 96, ácido 5-metoxi-2-nitro-bencensulfónico 447 (2,0 g, 8,58 mmol), SOCl₂ (9,4 ml) y (0,2 ml) DMF dio el compuesto del título (2,5 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

5 **Cloruro de 4-Metil-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 456)**

De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 96, ácido 4-metil-2-nitro-bencensulfónico 448 (6,2 g, forma de sal), SOCl₂ (15 ml) y DMF (0,28 ml) dio el compuesto del título (3,10 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

10

Cloruro de 5-Metil-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 457)

De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 96, ácido 5-metil-2-nitrobencensulfónico 449 (1,8 g, 8,2 mmol), SOCl₂ (10 ml) y DMF (0,18 ml) a 90 °C durante 3 h dio el compuesto del título (1,2 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

15

Cloruro de 5-Fluoro-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 458)

De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 96, ácido 5-fluoro-2-nitrobencensulfónico 450 (0,6 g, 2,71 mmol), SOCl₂ (3,1 ml) y DMF (0,06 ml) a 90 °C durante 3 h dio el compuesto del título (3,4 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

20

Cloruro de 2-Metil-6-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 459)

De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 96, ácido 2-metil-6-nitrobencensulfónico 451 (7,2 g bruto), SOCl₂ (16 ml) y DMF (0,35 ml) a 90 °C durante 3 h dio el compuesto del título (3,5 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

25

Cloruro de 4-Fluoro-5-metil-2-nitro-bencensulfonilo (Intermedio 460)

De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 96, ácido 4-fluoro-5-metil-2-nitro-bencensulfónico 452 (1,5 g, 6,38 mmol), SOCl₂ (15 ml) y DMF (0,1 ml) dio el compuesto del título (1,6 g, 99 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

30

35 **Cloruro de 2-Nitro-5-trifluorometil-bencensulfonilo (Intermedio 461)**

De forma similar usando la ruta 39 procedimiento general 96, ácido 2-nitro-5-trifluorometil-bencensulfónico 453 (700 mg, 2,58 mmol), cloruro de tionilo (7 ml) y (0,1 ml) DMF a 90 °C durante 3 h dio el compuesto del título (730 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

40

RUTA 40 (véase anteriormente)

Procedimiento general X: 4-cloroquinolina (Intermedio 462)

Se añadió POCl₃ (50 ml) a quinolin-4-ol (5,0 g, 34,9 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 0,5 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se inactivó con solución sat. fría de NaHCO₃ en enfriamiento y la fase acuosa resultante se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (5,0 g, 89 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

50

MW: 163,61

HPLCEM (Método C): [m/z]: 163,95

4-cloro-8-nitroquinolina (Intermedio 463)

De forma similar usando la ruta 11 procedimiento general 57, 4-cloroquinolina 462 (5,0 g, 30,7 mmol), HNO₃ fumante (8,3 ml) y H₂SO₄ concentrado (16,6 ml) para dar el compuesto del título (2,3 g, 36 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55

60

MW: 208,61

HPLCEM (Método C): [m/z]: 208,95

4-Cloro-quinolin-8-ilamina (Intermedio 464)

De forma similar usando la ruta 2 procedimiento general 4, 4-cloro-8-nitroquinolina 463 (3,3 g, 15,8 mmol), SnCl₂ (15 g, 79,1 mmol), HCl conc. (cat.) y MeOH (100 ml) para dar el compuesto del título (2,3 g, 36 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65

MW: 178,62

HPLCEM (Método C): [m/z]: 178,95

RUTA 41 (véase anteriormente)

5

Procedimiento general 98: 4-Trifluorometil-1H-quinolin-2-ona (Intermedio 465)

Anilina (7,0 g, 75,3 mmol) y trifluoro etilacetoacetato (15,4 ml, 105 mmol) se calentaron a 110 °C durante 45 min. El éster en exceso se retiró al vacío. Se añadió H₂SO₄ al 75 % y la mezcla se calentó a 90 °C durante 45 min. Después de enfriar, la mezcla se vertió sobre hielo y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (7,0 g, 44 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

MW: 212,15

HPLCEM (Método C): [m/z]: 214

15

Procedimiento general 99: 2-Cloro-4-trifluorometil-quinolina (Intermedio 466)

Se añadió DMF (cat.) a una solución de 4-trifluorometil-1H-quinolin-2-ona 465 (160 mg, 0,75 mmol) en POCl₃ (2 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se vertió en una solución enfriada en hielo de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (50 mg, 29 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

MW: 231,61

HPLCEM (Método C):[m/z]: 231,96

25

Procedimiento general 100: 4-Trifluorometil-quinolina (Intermedio 467)

Se añadieron Pd (PPh₃)₂Cl₂ (170 mg, 0,24 mmol) y trietilsilano (5,4 ml, 33,9 mmol) a una solución de 2-cloro-4-trifluorometil-quinolina 466 (5,60 g, 24,2 mmol) en MeCN (3 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (95:5) para dar el compuesto del título (2,2 g, 47 %).

30

MW: 197

HPLCEM (Método C):[m/z]: 198

8-Nitro-4-trifluorometil-quinolina (Intermedio 468)

35

De forma similar usando la ruta 11 procedimiento general 57, 4-trifluorometil-quinolina 467 (200 mg, 1,01 mmol) y H₂SO₄:HNO₃ (2:1) dio el compuesto del título (70 mg, 29 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 242,16

40

HPLCEM (Método C): [m/z]: 243

4-Trifluorometil-quinolin-8-ilamina (Intermedio 469)

De forma similar usando la ruta 2 procedimiento general 4, 8-nitro-4-trifluorometil-quinolina 468 (900 mg, 4,13 mmol), SnCl₂ (3,12 g, 16,5 mmol), HCl 6 N (2 gotas) y EtOH (20 ml) a 85 °C durante 3 h dio el compuesto del título (700 mg, 89 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

MW: 212,18

HPLCEM (Método C): [m/z]: 213

50

RUTA 42 (véase anteriormente)

Procedimiento general 101: 5-bromo-8-nitroquinolina (Intermedio 470)

Se añadió KNO₃ (1,58 g, 15,6 mmol) porción a porción a una solución de 5-bromoquinolina (2,0 g, 12,0 mmol) H₂SO₄ conc. (7,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió sobre hielo y el sólido resultante se extrajo en DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,8 g, 92 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55

MW: 253,06

60

HPLCEM: (Método C): [m/z]:254

Procedimiento general 102: 8-nitroquinolina-5-carbonitrilo (Intermedio 471)

Zn(CN)₂ (739 mg, 6,3 mmol), DIPEA (0,41 ml, 2,37 mmol), X-phos (225 mg, 0,47 mmol) y Pd₂ (dba)₂ (90 mg, 0,16 mmol) se añadieron a una solución desgasificada (con argón) de 5-bromo-8-nitroquinolina 470 (400 mg, 1,58 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C en microondas durante 20 min. Después de

65

enfriar, la mezcla se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (96:4) como el eluyente para dar el compuesto del título (230 mg, 63 %).

MW: 199,17

5 HPLCEM: (Método C): [m/z]: 200

8-Amino-quinolina-5-carbonitrilo (Intermedio 472)

10 De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 29, 8-nitroquinolin-5-carbonitrilo 471 (350 mg, 1,7 mmol), SnCl₂ (1,3 g, 7,0 mmol), HCl 6 N (4 gotas) y EtOH (10 ml) dio el compuesto del título (250 mg, 86 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 169,19

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 170,04

15 **RUTA 43 (véase anteriormente)**

Ácido 8-Nitro-quinolin-4-carboxílico (Intermedio 473)

20 De forma similar usando la ruta 11 procedimiento general 15, 4-carboxiloquinolina (3,0 g, 17,3 mmol) en H₂SO₄conc. (0,75 ml), y HNO₃:H₂SO₄ (6 ml, 12 ml) dio el compuesto del título (3 g, 79 %, mezcla de 5- y 8-nitro isómeros) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 218,17

HPLCEM (Método C): [m/z]: 219,0

25 **Procedimiento general 100: metil éster del ácido 8-Nitro-quinolin-4-carboxílico (Intermedio 474)**

30 Se añadió SOCl₂ (10 ml, 137 mmol) lentamente a ácido 8-nitro-quinolin-4-carboxílico 473 (3,0 g, 13,8 mmol) en MeOH (40 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 7 h. Después de enfriar, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (95:5) como el eluyente para dar el compuesto del título (0,70 g, 22 %).

MW: 232,20

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 233

35 **Metil éster del ácido 8-Amino-quinolin-4-carboxílico (Intermedio 475)**

40 De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 29, metil éster del ácido 8-nitro-quinolin-4-carboxílico 474 (0,5 g, 2,15 mmol), SnCl₂ (1,6 g, 8,6 mmol), HCl 6 N (2 gotas) y MeOH (10 ml) a 70 °C durante 3h dio el compuesto del título (370 mg, 65 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 202,21

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 203

RUTA 44 (véase anteriormente)

45

Procedimiento general 104: 8-Nitro-3H-quinazolin-4-ona (Intermedio 476)

50 Se añadió Formamida (1 7,1 g, 380 mmol) a una solución de ácido 2-amino-3-nitrobenzoico (2,0 g, 11 mmol) en metoxi etanol (5 ml) y la reacción se calentó a 200 °C en un tubo sellado durante 17 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se inactivó con solución sat. ac. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml, x2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM como el eluyente para dar el compuesto del título (300 mg, 14 %).

MW: 191,15

55 HPLCEM (Método C): [m/z]:191

Procedimiento general 105: 4-Cloro-8-nitro-quinazolina (Intermedio 477)

60 Se añadió N, N-dimetilaoanilina (0,37 ml, 1,23 mmol) gota a gota a una solución de 8-nitro-3H-quinazolin-4-ona 476 (200 mg, 1,04 mmol) en POCl₃ (1,25 ml, 10,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 65 °C durante 1,5 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml, x2). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (80:20) para dar el compuesto del título (130 mg, 59,63 %).

65 MW: 209,59

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 210

Procedimiento general 106: 4-Metil-N'-(8-nitroquinazolin-4-il)bencen-1-sulfonohidrazida (Intermedio 478)

5 Hidrato de p-Toluen sulfonil hidrazina (390 mg, 2,1 mmol) se añadió a una solución de 4-cloro-8-nitroquinazolina 477 (400 mg, 1,91 mmol) en DCM a (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y se lavó con Et₂O para dar el compuesto del título (650 mg, 95 %).
MW: 359
HPLCEM: (Método C): [m/z]:360,30

10

N'-(8-aminoquinazolin-4-il)-4-metilbencen-1-sulfonohidrazida (Intermedio 479)

De forma similar usando la ruta 2 procedimiento general 4, 4-metil-N'-(8-nitroquinazolin-4-il)bencen-1-sulfonohidrazida 478 (100 mg, 0,27 mmol), SnCl₂ (310 mg, 1,67 mmol), HCl 6 N (1 gota) y EtOH (3 ml) a 80 °C durante 3 h dio el compuesto del título (60 mg, 65 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
MW: 329,38
HPLCEM: (Método C): [m/z]: 330

15

Procedimiento general 107: Quinazolin-8-ilamina (Intermedio 480)

Se añadió NaOH 1 N (9 ml) a una solución de N'-(8-aminoquinazolin-4-il)-4-metilbencen-1-sulfonohidrazida 479 (300 mg, 9,1 mmol) en EtOH (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (140 mg, 76 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La estructura se confirmó por RMN 1 H.

25

RUTA 45 (véase anteriormente)

30

Procedimiento general 108: 5-Nitroquinoxalina (Intermedio 481)

Se añadió Oxalaldehído (40 % en agua; 1,43 ml, 31,3 mmol) a una solución de 3-nitro-o-fenilen-diamina (600 mg, 3,9 mmol) en EtOH (15 ml) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó en agua y the fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente para dar el compuesto del título (666 mg, 97 %).
MW: 175,15
HPLCEM: (Método C): [m/z]: 176

35

40

Quinoxalin-5-ilamina (Intermedio 482)

De forma similar usando la ruta 2 procedimiento general 4, 5-nitroquinoxalina 481 (660 mg, 3,76 mmol), SnCl₂ (2,14 g, 11,3 mmol), HCl 6 N (6 gotas) y MeOH (15 ml) durante 3 h a 70 °C dio el compuesto del título (540 mg, 98 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
MW: 145,17
HPLCEM: (Método C): [m/z]: 146,0

45

RUTA 46 (véase anteriormente)

50

Procedimiento general 109: 1-óxido de [1,5]Naftiridina (Intermedio 483)

Se añadió m-CPBA (1,2 g, 6,91 mmol) en 3 porciones (después de cada 3 h) a una solución de 1,5-naftiridina (1,0 g, 7,68 mmol) en DCM seco (60 ml). Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (98:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0,85 g, 76 %).
MW: 146,15
HPLCEM (Método C): [m/z]: 147,10

55

Procedimiento general 110: 4-Cloro-[1,5]naftiridina (Intermedio 484)

Se añadió POCl₃ (8,5 ml) a 1-óxido de [1,5]naftiridina 483 (0,85 g, 5,81 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío, se neutralizó con solución de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (88:1 2) como el eluyente para dar el compuesto del título (0,35 g, 36 %).

65

MW: 164,60
HPLCEM (Método C): [m/z]: 165,10

Procedimiento general 111: (4-Metoxi-bencil)-[1,5]naftiridin-4-il-amina (Intermedio 485)

- 5 Se añadió p-Metoxibencilamina (1,45 g, 10,6 mmol) a una solución de 4-cloro-[1,5]naftiridina 484 (0,35 g, 2,13 mmol) en n-BuOH (9 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con n-hexano / EtOAc (80:20) como el eluyente para dar el compuesto del título (0,5 g, 89 %).
- 10 MW: 265,32
HPLCEM (Método C): [m/z]: 266,30

Procedimiento general 112: [1,5]Naftiridin-4-ilamina (Intermedio 486)

- 15 Se añadió HBr al 48 % (13 ml) to (4-metoxi-bencil)-[1,5]naftiridin-4-il-amina 485 (0,5 g, 1,88 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con solución sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (80 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH / NH₃ Ac. (97:2:1) como el eluyente para dar el compuesto del título (0,25 g, 90 %).
- 20 MW: 145,17
HPLCEM (Método C): [m/z]: 146,20

RUTA 47 (véase anteriormente)

25 4-Carboxi-8-nitroquinolina (Intermedio 487)

- De forma similar usando la ruta 11 procedimiento general 15, 4-carboxiquinolina (1,6g, 9,0 mmol) en H₂SO₄ conc. (3 ml) y HNO₃ fumante / H₂SO₄ conc. (1:1; 6 ml) para dar el compuesto del título y 4-carboxi-5-nitroquinolina (2,1 g, 106 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 30 MW: 218,17
HPLCEM (Método B):[m/z-ve]: 217

Procedimiento general 113: 4-Carboximetil-8-nitroquinolina (Intermedio 488)

- 35 Se añadió SOCl₂ (6 ml, 48 mmol) a una solución de 4-carboxi-8-nitroquinolina 487 (2,1 g, 9,6 mmol, como mezcla de regioisómeros) en DCM (10 ml) y se añadió y la mezcla se calentó a reflujo durante 4h. El disolvente se retiró al vacío y se añadió MeOH (20 ml). El disolvente se retiró de nuevo al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150ml) y la fase orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO₃, se secó (MgSO₄) se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (3:1) para dar el compuesto del título (656 mg, 29 %).
- 40 MW: 232,20
HPLCEM (Método B):[m/z]: 232,90

Metil éster del ácido 8-Amino-quinolina-4-carboxílico (Intermedio 489)

- 45 De e forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 29, 4-carboximetil-8-nitroquinolina 488 (100 mg, 0,43 mmol), SnCl₂ (485 mg, 2,1 mmol), y EtOH (10 ml) dio el compuesto del título (56 mg, 62 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 50 MW: 202,21
HPLCEM (Método B):[m/z]: 202,95

RUTA 48 (véase anteriormente)

55 Procedimiento general 114: N-[4-(2-Dimetiloamino-etiloamino)-quinolin-8-il]-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 490)

- 60 Se añadieron N,N-dimetiletilediamina (0,10 ml, 0,95 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol) a una solución de N-(4-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida 224 (100 mg, 0,32 mmol) en n-butanol (1 ml) y la reacción se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (97:3) como el eluyente para dar el compuesto del título (40 mg, 34 %).
- EOAI3351374 VIT-1953
MW: 370,48
HPLCEM (Método C): [m/z]: 371,1

65 N-(4-Dietilamino-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 491)

- De forma similar usando la ruta 48 procedimiento general 114, N-(4-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida 224 (100 mg, 0,32 mmol), dietil amina (0,097 ml, 0,94 mmol), DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol) y n-butanol (1 ml) dio el compuesto del título (30 mg, 27 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (1 gota NH₃) (97:3) como el eluyente.
 5 EOAI3352365 VIT-1966
 MW: 355,46
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 356,1
- 10 **N-(4-Dimetilamino-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 492)**
- De forma similar usando la ruta 48 procedimiento general 114, N-(4-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida 224 (80 mg, 0,250 mmol) y dimetil amina (2 M en THF; 1,25 ml, 2,50 mmol) dio el compuesto del título (19 mg, 23 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (1 gota NH₃) (98:2) como el eluyente seguido de recristalización a partir de MeOH / DCM.
 15 EOAI3355979 VIT-2005
 MW: 327,41
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 328
- 20 **N-(4-Metilamino-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 493)**
- De forma similar usando la ruta 48 procedimiento general 114, N-(4-cloro-quinolin-8-il)-bencensulfonamida 224 (80 mg, 0,25 mmol), metil amina (2M en THF; 1,23 ml, 2,50 mmol) a 100 °C durante 48 h dio el compuesto del título (10 mg, 13 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (1 gota NH₃) (98:2) como el eluyente seguido de recristalización a partir de MeOH / DCM.
 25 EOAI3356960 VIT-2031
 MW: 313,38
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 314
- 30 **RUTA 49 (véase anteriormente)**
- Procedimiento general 115: 6,6-dióxido de 1-Pirazol-1-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 494)**
- 35 Se añadió KOtBu (76 mg, 0,68 mmol) a una solución de pirazol (51 mg, 0,76 mmol) en DMSO (1 ml) a 0 °C en un tubo sellado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 6,6-dióxido de 1-Cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 305 (80 mg, 0,252 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se vertió sobre hielo y la fase acuosa se extrajo con iPA: cloroformo (30:70). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (98:2) para dar el compuesto del título (25 mg, 29 %).
 40 EOAI3358945 VIT-2077
 MW: 348,39
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 349,01
- 45 **(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-il)-dietil-amina (Compuesto de Ejemplo 495)**
- De forma similar usando la ruta 48 procedimiento general 114, 6,6-dióxido de 1-cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 305 (85 mg, 0,27 mmol), dietil amina (0,14 ml, 1,34 mmol), DIPEA (0,093 ml, 0,53 mmol) y n-butanol (1 ml) dio el compuesto del título (25 mg, 26 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (99:1) como el eluyente.
 50 EOAI3354628 VIT-1990
 MW: 353,45
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 354
- 55 **N'-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-il)-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (Compuesto de Ejemplo 496)**
- De forma similar usando la ruta 48 procedimiento general 114, 6,6-dióxido de 1-cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 305 (75 mg, 0,23 mmol), N,N-dimetiletildiamina (0,08 ml, 0,71 mmol), DIPEA (0,09 ml, 0,53 mmol) y n-BuOH (1 ml) dio el compuesto del título (23 mg, 26 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (999:1) como el eluyente.
 60 EOAI3354629 VIT-1988
 MW: 368,46
 HPLCEM (Método C): [m/z]: 369,1
- 65 **(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-il)-dimetil-amina (Compuesto de Ejemplo 497)**

De forma similar usando la ruta 48 procedimiento general 114, 6,6-dióxido de 1-cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 305 (90 mg, 0,28 mmol), dimetil amina (2 M en THF; 0,13 g, 2,84 mmol) dio el compuesto del título (25 mg, 27 %) después de lavar el producto precipitado con Et₂O.

5 EOAI3355291 VIT-1997

MW: 325,39

HPLCEM (Método C): [m/z]: 326

(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-il)-metil-amina (Compuesto de Ejemplo 498)

10

De forma similar usando la ruta 48 procedimiento general 1 14, 6,6-dióxido de 1-cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 305 (90 mg, 0,28 mmol), metil amina (2 M en THF; 1,42 ml, 2,84 mmol) dio el compuesto del título (30 mg, 34 %) después de lavar el producto precipitado con Et₂O.

EOAI3355292 VIT-1996

15

MW: 311,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 312

6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-ilamina (Compuesto de Ejemplo 499)

20

De forma similar usando la ruta 48 procedimiento general 1 14, 6,6-dióxido de 1-cloro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 305 (90 mg, 0,28 mmol), NH₃ 7 M en MeOH (5 ml) dio el compuesto del título (17 mg, 20 %) después de la purificación por cromatografía en columna eluyendo con cloroformo / MeOH (98:2:1 gota NH₃), EOAI3358603 VIT-2067

MW: 297,332

25

HPLCEM (Método C): [m/z]: 297,99

RUTA 50 (véase anteriormente)

Procedimiento general 116: 4-Dimetilamino-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 500)

30

4-Fluoro-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida 145 (0,13 g, 0,36 mmol) se disolvió en dimetil amina (2 M en THF; 1,77 ml, 3,59 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 5 h. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,13 g, 97 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

MW: 372,09

HPLCEM (Método C) [m/z]: 373

2-Amino-4-dimetilamino-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 501)

40

De forma similar usando la ruta 2 procedimiento general 4, 4-dimetilamino-2-nitro-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida 500 (140 mg, 0,37 mmol), SnCl₂ (210 mg, 1,12 mmol), HCl 6 N (1 ml) y EtOH (5 ml) a 80 °C durante 6 h dio el compuesto del título (95 mg, 74 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

MW: 342,42

HPLCEM: (Método C): [m/z]: 343,2

(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-dimetil-amina (Compuesto de Ejemplo 502)

50

De forma similar usando la ruta 20 procedimiento general 61, 2-amino-4-dimetilamino-N-quinolin-8-il-bencensulfonamida 501 (0,1 g, 0,32 mmol), nitrito de t-butilo (0,057 ml, 0,48 mmol) y AcOH:THF (1,1 ml: 1,1 ml) para dar el compuesto del título después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1)

EOAI3361123 VIT-2201

MW: 325,39

55

HPLCEM (Método A):[m/z]: 325,95

RUTA 51 (véase anteriormente)

Procedimiento general 117: 6,6-dióxido de 12-Cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Intermedio 503)

60

Se añadió 1,3-dimetil-5,5-dimetilhidantoina (0,73 g, 36,7 mmol) a una solución de 6,6-dióxido de 9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diazacriseno 1 87 (1,0 g, 33,3 mmol) en cloroformo (40 ml) y la reacción se calentó a 70 °C hasta que se consumió el material de partida (CLEM). Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con metabisulfato sódico, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en

65

columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente para dar el compuesto del título (0,8 g, 69 %).

MW: 334

HPLCEM (Método C): [m/z]: 335,20

5 **Procedimiento general 118: 1-(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-piperidin-4-ol (Compuesto de Ejemplo 504)**

10 6,6-dióxido de 12-Cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (100 mg, 0,3 mmol), 4-hidroxi piperidina (121 mg, 1,2 mmol) y NMP (2 ml) se calentaron en microondas a 180 °C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua helada y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente para dar el compuesto del título (60 mg, 48 %).

EOAI3364583 VIT-2267

MW: 415

15 HPLCEM (Método C): [m/z]: 416,1

(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-dietil-amina (Compuesto de Ejemplo 505)

20 De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 118, 6,6-dióxido de 1 2-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (100 mg, 0,3 mmol), dietil amina (87 mg, 1,2 mmol) y NMP (2 ml) dio el compuesto del título (30 mg, 26 %) después de la purificación por cromatografía en columna DCM / MeOH (98:2) como el eluyente.

EOAI3365395 VIT-2299

25 MW: 387

HPLCEM (Método F): [m/z]: 388,4

11-(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-pirrolidin-3-ol (Compuesto de Ejemplo 506)

30 De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 118, 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (150 mg, 0,4 mmol) y 3-pirrolidinol (156 mg, 1,8 mmol) dio el compuesto del título (22 mg, 16 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

35 EOAI3366007 VIT-2341

MW: 367,43

HPLCEM (Método E): [m/z]: 368,3

(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-(2-metoxi-etil)-amina (Compuesto de Ejemplo 507)

40 De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 118, 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (120 mg, 0,36 mmol), 2-metoxietilamina (67 mg, 0,9 mmol) y NMP (7 ml) dio el compuesto del título (60 mg, 43 %) después de lavar el sólido resultante con pentano.

45 EOAI3363430 VIT-2229

MW: 389,86

HPLCEM (Método C): [m/z]: 390,1

6,6-dióxido de 12-Cloro-9-(4-metil-piperazin-1-il)-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 508)

50 De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 118, 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (100 mg, 0,3 mmol), 1-metil piperazina (59 mg, 0,6 mmol) y NMP (2 ml) dio el compuesto del título (35 mg, 28 %) después de la purificación por cromatografía en columna usando DCM / MeOH (99,5:0,5) como el eluyente.

55 EOAI3363589 VIT-2247

MW: 414,92

HPLCEM (Método F): [m/z]: 415,1

60 **6,6-dióxido de 12-Cloro-9-morfolin-4-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 509)**

65 De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 118, 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (100 mg, 0,3 mmol), morfolina (0,052 ml, 0,6 mmol) y NMP (2 ml) dio el compuesto del título (50 mg, 41 %) después de la purificación por cromatografía en columna usando cloroformo / MeOH (99,5:0,5) como el eluyente,

EOAI3363590 VIT-2248

MW: 401,87
HPLCEM (Método F): [m/z]: 402,1

6,6-dióxido de 12-Cloro-9-piperidin-1-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 510)

5

De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 118, 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (200 mg, 0,6 mmol), piperidina (195 mg, 2,3 mmol) y NMP (2 ml) dio el compuesto del título (50 mg, 21 %) después de la purificación por cromatografía en columna usando DCM / MeOH (99,5:0,5) como el eluyente.

10 EOI3364585 VIT-2265

MW: 399,90

HPLCEM (Método C): [m/z]: 400,1

(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (Compuesto de Ejemplo 511)

15

De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 118, 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (200 mg, 0,59 mmol), 2-(morfolin-4-il)etan-1-amina (280 mg, 2,3 mmol) y NMP (2 ml) dio el compuesto del título (80 mg, 30 %) después de la purificación por cromatografía en columna usando DCM / MeOH (99,5:0,5) como el eluyente.

20

EOI3364586 VIT-2266

MW: 444,94

HPLCEM (Método F): [m/z]: 445,2

2-(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-ilamino)-propan-1,3-diol (Compuesto de Ejemplo 512)

25

De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 118, 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (200 mg, 0,59 mmol), serinol (217 mg, 2,3 mmol) y NMP (2 ml) dio el compuesto del título (25 mg, 54 %) después de la purificación por cromatografía en columna usando DCM / MeOH:aq.NH₃ (99,5:0,5:1 gota) como el eluyente.

30

EOI3365971 VIT-2331

MW: 405,86

35

HPLCEM (Método E): [m/z]:406,4

Bencil-(12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-amina (Intermedio 513)

De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 118, 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (400 mg, 1,19 mmol), bencil amina (510 mg, 4,7 mmol) y NMP (2 ml) dio el compuesto del título (218 mg, 42 %) después de la purificación por cromatografía en columna usando DCM / MeOH (95:5) como el eluyente.

40

MW: 421,91

HPLCEM (Método C): [m/z]: 422,3

45

Procedimiento general 119: 6,6-dióxido de 12-Cloro-9-ciclopentiloxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 514)

Se añadió NaH (60 % en aceite mineral; 53 mg, 1,34 mmol) a una solución de ciclopentanol (1 1 5 mg, 1,34 mmol) en NMP (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diazacriseno 503 (150 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se calentó a 180 °C en un microondas durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua helada y se neutralizó usando una solución sat ac. de KHSO₄. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna con n-hexano / DCM (30:70) como el eluyente para dar el compuesto del título (23 mg, 20 %).

50

55

EOI3365514 VIT-2309

MW: 400,89

HPLCEM (Método E): [m/z]: 401,40

6,6-dióxido de 12-Cloro-9-etoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 515)

60

De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 119, 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (0,3 g, 0,89 mmol), EtOH (0,12 g, 2,6 mmol), NaH (60 % en aceite mineral; 0,1 g, 2,6 mmol) y NMP (2 ml) dio el compuesto del título (30 mg, 9 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente,

65

EOI3365513 VIT-2381

MW: 360,82
HPLCEM (Método C): [m/z]: 361,3

6,6-dióxido de 12-Cloro-9-(pirrolidin-3-iloxi)-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 516)

5 De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 1 19, 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (0,2 g, 0,6 mmol), 1-boc-3-pirrolidinol (0,45 g, 2,3 mmol), NaH (60 % en aceite mineral; 57 mg, 2,3 mmol) y NMP (2 ml) dio el compuesto del título (33 mg, 14 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 2). La desprotección Boc ocurrió *in situ* durante el calentamiento.
10 EOAI3366416 VIT-2357
MW: 401,87
HPLCEM (Método E): [m/z]: 402,3

6,6-dióxido de 12-Cloro-9-(piperidin-4-ilooxi)-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 517)

15 De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 119, 6,6-dióxido de 1 2-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (0,15 g, 0,5 mmol), 1-Boc-piperidinol (0,36 g, 0,5 mmol), NaH (60 % en aceite mineral; 43 mg, 1,8 mmol) y NMP (2 ml) dio el compuesto del título (37 mg, 20 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / Me-OH(98:2) como el eluyente. La desprotección Boc ocurrió *in situ*.
20 EOAI3366689 VIT-2364
MW: 415,90
HPLCEM (Método C): [M/Z]: 416,4

[2-(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-iloxi)-etil]-dimetil-amina (Compuesto de Ejemplo 518)

25 De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 1 19, 6,6-dióxido de 12-cloro-9-fluoro-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 503 (200 mg, 0,59 mmol), N,N-dimetil etanolamina (210 mg, 2,3 mmol), NaH (60 % en aceite mineral; 71 mg, 1,79 mmol) y NMP (2 ml) dio el compuesto del título (30 mg, 13 %) después de la purificación por cromatografía en columna con elución DCM / MeOH (98:2).
30 EOAI3365881 VIT-2330
MW: 403,89
HPLCEM (Método F): [M/Z]: 404,4

RUTA 52 (véase anteriormente)

Procedimiento general 120: 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-ilamina (Compuesto de Ejemplo 519)

40 Una solución de bencil-(12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacrisen-9-il)-amina 513 (218 mg, 0,52 mmol) en HBr ac. al 48 % (5 ml) se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con solución sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM como el eluyente para dar el compuesto del título (50 mg, 77 %).
45 EOAI3365515 VIT-2353
MW: 331,78
HPLCEM (Método A): [m/z]: 331,95

RUTA 53 (véase anteriormente)

Procedimiento general 121: ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacriseno-9-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 520)

55 Se añadió LiOH (9 mg, 0,21 mmol) a una solución de metil éster del ácido 6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*b*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico 307 (33 mg, 0,097 mmol) en MeOH (2 ml) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 18 h. Después de enfriar, el pH se ajustó a 7-8 con HCl metanólico. La mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (90:10) como el eluyente para dar el compuesto del título (28 mg, 90 %).
60 EOAI3359233 VIT-2105
MW: 326,33
HPLCEM (Método C): [m/z]: 326,96

Procedimiento general 122: amida del ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 521)

65

Una solución de metil éster del ácido 6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-criseno-9-carboxílico 307 (50 mg, 0,15 mmol) en NH₃ 7 M en MeOH (5 ml) se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 36 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (95:5) como el eluyente para dar el compuesto del título (8 mg, 17 %).

5 EOAI3360495 VIT-2162

MW: 325,35

HPLCEM: (Método C): [m/z]:325,95

10 **Metilamida del ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 522)**

De forma similar usando la ruta 53 procedimiento general 1 22, metil éster del ácido 6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-criseno-9-carboxílico 307 (20 mg, 0,058 mmol), metilamina (33 % en EtOH; 4 ml, 0,58 mmol) a 100 °C dio el compuesto del título (16 mg 84 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

15

EOAI3359141 VIT-2095

MW: 339,01

HPLCEM (Método C): [m/z]: 340

20 **RUTA 54 (véase anteriormente)**

Metil éster del ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (Intermedio 523)

25

De forma similar usando la ruta 51 procedimiento general 117, metil éster del ácido 6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-criseno-9-carboxílico 307 (1,1 g, 3,2 mmol), 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantiona (765 mg, 3,8 mmol) en cloroformo (40 ml), dio el compuesto del título (1,6 g, 57 %) después de lavar con MeOH/DCM.

MW: 374,81

HPLCEM (Método C): [m/z]: 375

30

Ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (Intermedio 524)

De forma similar usando la ruta 53 procedimiento general 121, metil éster del ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacriseno-9-carboxílico 523 (0,85 g, 2,2 mmol), LiOH (190 mg, 4,5 mmol), MeOH:H₂O:THF (10 ml: 3

35

ml: 2 ml) dio el compuesto del título (0,74 g, 89 %) después de lavar con MeOH.

MW: 360,78

HPLCEM (Método C): [m/z]: 361

40

Procedimiento general 123: dimetilamida del ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 525)

Se añadió Dimetil amina (0,2 M en THF, 2,77 ml, 0,69 mmol) a una solución de ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-criseno-9-carboxílico 524 (100 mg, 0,27 mmol), EDC.HCl (80 mg, 0,41 mmol), HOBt (56 mg, 0,41 mmol) y TEA (0,12 ml, 0,83 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 2 h. La mezcla se diluyó con agua y DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (95:5) como el eluyente para dar el compuesto del título (45 mg, 42 %).

45

EOAI3365105 VIT-2278

50

MW: 387,3

HPLCEM (Método C): [m/z]: 388,31

(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (Compuesto de Ejemplo 526)

55

De forma similar usando la ruta 54 procedimiento general 123, ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacriseno-9-carboxílico 524 (100 mg, 0,27 mmol), 1-metil piperazina (0,06 ml, 0,55 mmol), EDC.HCl (80 mg, 0,41 mmol), HOBt (56 mg, 0,41 mmol), TEA (0,12 ml, 0,83 mmol) y DMF (1 ml) dio el compuesto del título (25 mg, 20 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (95:5) como el eluyente.

60

EOAI3364584 VIT-2270

MW: 442,93

HPLCEM (Método C): [m/z]: 443,1

65

(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-morfolin-4-il-metanona (Compuesto de Ejemplo 527)

De forma similar usando la ruta 54 procedimiento general 123, ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacriseno-9-carboxílico 524 (100 mg, 0,27 mmol), morfolina (0,05 ml, 0,55 mmol), EDC.HCl (80 mg, 0,41 mmol), HOBt (56 mg, 0,41 mmol), TEA (0,12 ml, 0,83 mmol) y DMF (1 ml) dio el compuesto del título (55 mg, 46 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (97:3) como el eluyente.

EOAI3365102 VIT-2279

MW: 429,89

HPLCEM (Método C): [m/z]: 430,33

Ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (2-metoxi-etil)-amida (Compuesto de Ejemplo 528)

De forma similar usando la ruta 54 procedimiento general 123, ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacriseno-9-carboxílico 524 (100 mg, 0,27 mmol), 2-metoxietilamina (0,05 ml, 0,55 mmol), EDC. HCl (80 mg, 0,41 mmol), HOBt (56 mg, 0,41 mmol), TEA (0,12 ml, 0,83 mmol) y DMF (1 ml) dio el compuesto del título (50 mg, 43 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (98:2) como el eluyente.

EOAI3365103 VIT-2281

MW: 417,3

HPLCEM (Método C):[m/z]: 418,31

(2-dimetiloaminoetil)-amida del ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 529)

De forma similar usando la ruta 54 procedimiento general 123, ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacriseno-9-carboxílico 524 (100 mg, 0,27 mmol), N,N dimetiletildiamina (0,06 ml, 0,55 mmol), EDC.HCl (80

mg, 0,41 mmol), HOBt (56 mg, 0,41 mmol), TEA (0,12 ml, 0,83 mmol) y DMF (1 ml) dio el compuesto del título (60 mg, 50 %) después de trituración a partir de MeOH,

EOAI3365104 VIT-2280

MW: 430,4

HPLCEM (Método E): [m/z]: 431,38

(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (Compuesto de Ejemplo 530)

De forma similar usando la ruta 54 procedimiento general 123, ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacriseno-9-carboxílico 524 (100 mg, 0,27 mmol), 4-hidroxi piperidina (56 mg, 0,55 mmol), EDC. HCl (80 mg, 0,41 mmol), HOBt (56 mg, 0,41 mmol), TEA (0,12 ml, 0,83 mmol) y DMF (1 ml) dio el compuesto del título (30 mg, 24 %) después de purificación en columna con DCM / MeOH (95:5) como el eluyente.

EOAI3365511 VIT-2365

MW: 443,9

HPLCEM (Método E): [m/z]: 444,3

(12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-il)-(3-hidroxi-pyrrolidin-1-il)-metanona (Compuesto de Ejemplo 531)

De forma similar usando la ruta 54 procedimiento general 123, ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacriseno-9-carboxílico 524 (100 mg, 0,27 mmol), 3-pirrolidinol (50 mg, 0,55 mmol), EDC.HCl (80 mg, 0,41 mmol),

HOBt (56 mg, 0,41 mmol), TEA (0,1 2 ml, 0,11 mmol) y DMF (1 ml) dio el compuesto del título (52 mg, 43 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (98:2) como el eluyente.

EOAI3365512 VIT-2345

MW: 429,89

HPLCEM (Método C): [m/z]: 430,3

(2-hidroxi-1-hidroximetiloetil)-amida del ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 532)

De forma similar usando la ruta 54 procedimiento general 1 23, ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico 524 (100 mg, 0,27 mmol), serinol (50 mg, 0,55 mmol), EDC.HCl (80 mg, 0,41 mmol), HOBt (56 mg, 0,41 mmol), TEA (0,1 2 ml, 0,11 mmol) y DMF (1 ml) dio el compuesto del título (40 mg, 33 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (90:10) como el eluyente.

EOAI3365878 VIT-2324

MW: 433,3
HPLCEM (Método E): [m/z]: 434,3

5 **Ciclopentil éster del ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-criseno-9-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 533)**

De forma similar usando la ruta 54 procedimiento general 1 23, ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-criseno-9-carboxílico 524 (150 mg, 0,41 mmol), ciclopentanol (0,19 ml, 2,0 mmol), EDC.HCl (88 mg, 0,45 mmol), DMAP (6 mg, 0,04 mmol) y DMF (1 ml) dio el compuesto del título (50mg, 28 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.
EOAI3365235 VIT-2289
MW: 428,90
HPLCEM (Método C): [m/z]: 429,36

15 **1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il éster del ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (Intermedio 534)**

De forma similar usando la ruta 54 procedimiento general 1 23, ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico 524 (100 mg, 0,27 mmol), 1-Boc-4-piperidinol (0,11 g, 0,55 mmol), EDC.HCl (80 mg, 0,41 mmol), HOBT (56 mg, 0,41 mmol), TEA (0,12 ml, 0,11 mmol) y DMF (1 ml) dio el compuesto del título (70 mg, 46 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.
MW: 544,03
HPLCEM (Método C): [m/z]: 544,4

25 **1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il éster del ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (Intermedio 535)**

De forma similar usando la ruta 54 procedimiento general 123, ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacrisen-9-carboxílico 524 (100 mg, 0,27 mmol), 1-Boc-3-pirrolidinol (0,11 g, 0,55 mmol), EDC.HCl (80 mg, 0,41 mmol), HOBT (56 mg, 0,41 mmol) y DMF (1 ml) dio el compuesto del título (70 mg, 47 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.
MW: 530,0
HPLCEM (Método C): [m/z]: 530,4

35 **RUTA 55 (véase anteriormente)**

Procedimiento general 124: piperidin-4-il éster del ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 536)

40 Una solución de 1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il éster del ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico 534 (70 mg, 0,12 mmol) en HCl 4 M en dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se lavó con MeOH para dar el compuesto del título (27 mg, 47 %).
EOAI3365879 VIT-2332
45 MW: 442,30
HPLCEM (Método C): [m/z]: 444,3

Pirrolidin-3-il éster del ácido 12-Cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-9-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 537)

50 De forma similar usando la ruta 55 procedimiento general 124, 1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il éster del ácido 12-cloro-6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacrisen-9-carboxílico (70 mg, 0,13 mmol) y HCl 4 M en dioxano (3 ml) dio el compuesto del título (41 mg, 73 %) después de lavar con MeOH.
EOAI3365880 VIT-2325
55 MW: 429,89
HPLCEM (Método C):[m/z]: 430,3

RUTA 56 (véase anteriormente)

60 **Metilamida del ácido 8-Bencensulfonilamino-quinolin-4-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 538)**

De forma similar usando la ruta 53 procedimiento general 1 22, metil éster del ácido 8-bencensulfonilamino-quinolin-4-carboxílico 225 (50 mg, 0,15 mmol) y metil amina (33 % en EtOH, 3 ml) dio el compuesto del título (23 mg, 50 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (95:5) como el eluyente.
65 EOAI3357158 VIT-2053

MW: 341,39
HPLCEM (Método C): [m/z]: 342

Amida del ácido 8-Bencensulfonilamino-quinolin-4-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 539)

5 De forma similar usando la ruta 53 procedimiento general 1 22, metil éster del ácido 8-bencensulfonilamino-quinolin-4-carboxílico 225 (25 mg, 0,073 mmol) y NH₃ en MeOH (7M; 3 ml) dio el compuesto del título (13 mg, 50 %) después de la purificación por recristalización a partir del DCM.
EOAI3355290 VIT-2001

10 MW: 327,36
HPLCEM (Método C): [m/z]: 328,30

RUTA 57 (véase anteriormente)

15 Ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico (Intermedio 540)

De forma similar usando la ruta 53 procedimiento general 121, metil éster del ácido 6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico 319 (114 mg, 0,33 mmol), LiOH (28 mg, 0,66 mmol) y MeOH (3 ml) dio el compuesto del título (150 mg, bruto) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 MW: 326,33
HPLCEM (Método C): [m/z]:325

Dimetilamida del ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 541)

25 De forma similar usando la ruta 54 procedimiento general 123, ácido 6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico 540 (75 mg, 0,23 mmol), dimetil amina (2 M en THF; 0,15 ml, 0,92 mmol), EDC.HCl (57 mg, 0,29 mmol), HOBt (34 mg, 0,25 mmol), DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) y DMF (3,5 ml) a temperatura ambiente durante 48 h dio el compuesto del título (21 mg, 26 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente.

30 EOAI3359536 VIT-2118
MW: 353,40
HPLCEM (Método C): [m/z]: 354,2

35 Metilamida del ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 542)

De forma similar usando la ruta 53 procedimiento general 122, metil éster del ácido 6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico 319 (45 mg, 0,10 mmol) y metilo amina (33 % en EtOH; 3 ml) a 80 °C durante 16 h dio el compuesto del título (22 mg, 50 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (97:2) como el eluyente.

40 EOAI3358598 VIT-2064
MW: 339,38
HPLCEM (Método C): [m/z]: 339,98

45 Amida del ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 543)

De forma similar usando la ruta 53 procedimiento general 122, metil éster del ácido 6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico 319 (45 mg, 0,10 mmol) y NH₃ en MeOH (7M; 3 ml) a 80 °C durante 24 h dio el compuesto del título (25 mg, 59 %) después de la recristalización a partir de MeOH / DCM / pentano.

50 EOAI3358599 VIT-2065
MW: 325,35
HPLCEM (Método C): [m/z]: 325,95

(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico (Compuesto de Ejemplo 544)

60 De forma similar usando la ruta 53 procedimiento general 123, ácido 6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1-carboxílico 540 (55 mg, 0,16 mmol), 1-(2(aminoetil)piperidina (0,053 ml, 0,35mmol), EDC.HCl (42 mg, 0,21 mmol), HOBt (25 mg, 0,18 mmol), DIPEA (0,086 ml, 0,5 mmol) y DMF (3 ml) a temperatura ambiente durante 1 2 h dio el compuesto del título (15 mg, 21 %) después de la purificación por cromatografía en columna con cloroformo / MeOH (95:5) como el eluyente seguido de HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

65 EOAI3360202 VIT-2173

MW: 436,54
HPLCEM (Método A):[m/z]: 437,10

RUTA 58 (véase anteriormente)

5

Procedimiento general 125: 6,6-dióxido de 12-Bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 545)

10 Se añadió Bromo (170 ml, 3,30 mmol) gota a gota a una solución de 6,6-dióxido de 5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 184 (467 mg, 1,65 mmol) en 1,4-dioxano / cloroformo (1:1, 124 ml) a 0 °C. Después de 2 h, se añadió cloroformo (30 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se trituró a partir de MeOH para dar el compuesto del título (385 mg, 64 %).

EOAI3360272 VIT-2139

MW: 360,80

15 HPLCEM (Método A):[m/z]: 360,95 / 362,90

Procedimiento general 126: N'-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (Compuesto de Ejemplo 546)

20 Se desgasificó tolueno durante 15 min. Tolueno (2 ml) y N*1*,N*1*-dimetil-etan-1,2-diamina (33 ml, 0,42 mmol) se añadió a una mezcla de Pd2(dba)3 (3 mg, 3,0 mmol), X-Phos (7 mg, 14,0 μmol), NaOtBu (67 mg, 0,69 mmol), 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 545 (100 mg, 0,28 mmol), en nitrógeno. Después de calentar durante 18 h a 90 °C, la mezcla se re-trató con N*1*,N*1*-dimetil-etan-1,2-diamina (33 ml, 0,42 mmol), Pd2(dba)3 (3 mg, 3,0 mmol), X-Phos (7 mg, 14,0 mmol) y NaOtBu (67 mg, 0,69 mmol) dos veces al día hasta que el material de partida fue menos del 30 % por análisis CLEM. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (1

2 mg, 12 %).

EOAI3360688 VIT-2159

30 MW: 368,45

HPLCEM (Método A):[m/z]: 369,00

(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (Compuesto de Ejemplo 547)

35

De forma similar usando la ruta 58 procedimiento general 1 26, 2-morfolin-4-il-etilamina (55 ml, 0,42 mmol), Pd2(dba)3 (3 mg, 3 mmol), X-Phos (7 mg, 14 mmol), NaOtBu (67 mg, 0,69 mmol), 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 545 (100 mg, 0,28 mmol) y tolueno (2 ml) dio el compuesto del título (25 mg, 22 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

40 EOAI3360689 VIT-2160

MW: 410,49

HPLCEM (Método A):[m/z]: 411,05

(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-(2-metoxi-etil)-amina (Compuesto de Ejemplo 548)

45

De forma similar usando la ruta 58 procedimiento general 1 26, 2-metoxi-etilamina (37 ml, 0,42 mmol), Pd2(dba)3 (3 mg, 3 mmol), X-Phos (7 mg, 14 mmol), NaOtBu (67 mg, 0,69 mmol), 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 545 (100 mg, 0,28 mmol) y tolueno (2 ml) dio el compuesto del título (12 mg, 10 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

50 EOAI3361416 VIT-2191

MW: 355,41

HPLCEM (Método A):[m/z]: 355,95

6,6-dióxido de 12-Morfolin-4-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 549)

55

De forma similar usando la ruta 58 procedimiento general 1 26, morfolina (37 ml, 0,42 mmol), Pd2(dba)3 (3 mg, 3 mmol), X-Phos (7 mg, 14 μmol), NaOtBu (67 mg, 0,69 mmol), 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 545 (100 mg, 0,28 mmol) y tolueno (2 ml) dio el compuesto del título (28 mg, 28 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

60 EOAI3361311 VIT-2182

MW: 367,42

HPLCEM (Método A):[m/z]: 367,95

{2-[4-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-piperazin-1-il]-etil}-dimetil-amina (Compuesto de Ejemplo 550)

65

De forma similar usando la ruta 58 procedimiento general 1 26, dimetil-(2-piperazin-1-il-etil)-amina (66 ml, 0,42 mmol), Pd2(dba)3 (3 mg, 3 mmol), X-Phos (7 mg, 14 μ mol), NaOtBu (67 mg, 0,69 mmol), 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diazacriseno 545 (100 mg, 0,28 mmol) y tolueno (2 ml) dio el compuesto del título (11 mg, 9 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).
 5 EOAI3361312 VIT-2183
 MW: 437,56
 HPLCEM (Método A):[m/z]: 438,10

10 **6,6-dióxido de 12-Piperidin-1-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 551)**

De forma similar usando la ruta 58 procedimiento general 126, piperidina (41 ml, 0,42 mmol), Pd2(dba)3 (3 mg, 3 mmol), X-Phos (7 mg, 14 μ mol), NaOtBu (67 mg, 0,69 mmol), 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 545 (100 mg, 0,28 mmol) y tolueno (2 ml) dio el compuesto del título (19 mg, 19 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).
 15 EOAI3361417 VIT-2192
 MW: 365,45
 HPLCEM (Método A):[m/z]: 365,95

20 **N-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ *6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-N,N',N'-trimetil-etan-1,2-diamina (Compuesto de Ejemplo 552)**

De forma similar usando la ruta 58 procedimiento general 126, N,N,N'-trimetil-etan-1,2-diamina (43 ml, 0,42 mmol), Pd2(dba)3 (3 mg, 3 μ mol), X-Phos (7 mg, 14 μ mol), NaOtBu (67 mg, 0,69 mmol), 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diazacriseno 545 (100 mg, 0,28 mmol) y tolueno (2 ml) dio el compuesto del título (19 mg, 19 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).
 25 EOAI3361418 VIT-2193
 MW: 382,48
 HPLCEM (Método A):[m/z]: 383,05

30 **Procedimiento general 127: 6,6-dióxido de 12-Pirrolidin-1-il-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 553)**

Se desgasificó tolueno durante 15 min. Tolueno (2 ml) y pirrolidina (30 ml, 0,42 mmol) se añadieron a una mezcla de Pd2(dba)3 (25 mg, 28 μ mol), X-Phos (66 mg, 0,14 mmol), NaOtBu (67 mg, 0,69 mmol), 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 6,6-dióxido de 545 (100 mg, 0,28 mmol), en nitrógeno y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con MeOH (3 ml), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (33 mg, 34 %).
 35 EOAI3366361 VIT-2343
 MW: 351,42
 HPLCEM (Método A):[m/z]: 351,95

45 **(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ *6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-(2-metoxi-etil)-metil-amina (Compuesto de Ejemplo 554)**

De forma similar usando la ruta 58 procedimiento general 127, (2-metoxi-etil)-metil-amina (45 ml, 0,42 mmol), Pd2(dba)3 (25 mg, 28 μ mol), X-Phos (66 mg, 0,14 mmol), NaOtBu (67 mg, 0,69 mmol), 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diazacriseno 545 (100 mg, 0,28 mmol) y tolueno (2 ml) dio el compuesto del título (10 mg, 10 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).
 50 EOAI3366362 VIT-2344
 MW: 369,44
 HPLCEM (Método A):[m/z]: 370,10

55 **Procedimiento general 128: (6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ *6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-morfolin-4-il-metanona (Compuesto de Ejemplo 555)**

Se añadió Morfolina a una suspensión de 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diazacriseno 545 (100 mg, 0,28 mmol), paladíciclo de Hermann (13 mg, 14 μ mol), Mo(CO)6 (73 mg, 0,28 mmol), DBU (126 mg, 0,83 mmol) y THF (2 ml) en un recipiente para microondas. El recipiente se selló en aire y la mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 15 min. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH (2 ml), se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (6 mg, 6 %).
 60 EOAI3362739 VIT-2214
 MW: 395,43
 HPLCEM (Método A):[m/z]:396,05

6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-carboxílico ácido (2dimetilamino-etil)-amida (Compuesto de Ejemplo 556)

5 De forma similar usando la ruta 58 procedimiento general 1 28, N*1 *,N*1 *-dimetil-etan-1,2-diamina (73 mg, 0,83 mmol), 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 545 (100 mg, 0,28 mmol), Paladaciclo de Hermann (13 mg, 14 μmol, Mo(CO)₆ (73 mg, 0,28 mmol), DBU (126 mg, 0,83 mmol) y THF (2 ml) dio el compuesto del título (43 mg, 39 %).

EOAI3362740 VIT-2215

10 MW: 396,46

HPLCEM (Método A):[m/z]: 397,10

6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-carboxílico ácido (2-piperidin-1-il-etil)-amida (Compuesto de Ejemplo 557)

15

De forma similar usando la ruta 58 procedimiento general 128, 2-piperidin-1-il-etilamina (106 mg, 0,83 mmol), 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 545 (100 mg, 0,28 mmol), Paladaciclo de Hermann (13 mg, 14 μmol, Mo(CO)₆ (73 mg, 0,28 mmol), DBU (126 mg, 0,83 mmol) y THF (2 ml) dio el compuesto del título (42 mg, 35 %).

20 EOAI3362741 VIT-2216

MW: 436,53

HPLCEM (Método A):[m/z]: 437,10

RUTA 59 (véase anteriormente)

25

Procedimiento general 129: 1-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6 λ*6*-tia-4,5-diazacrisen-12-il)-etanona (Intermedio 558)

30

Una solución de DMF / H₂O (4:1) se desgasificó durante 15 min. Se añadieron DMF / H₂O (4:1, 6 ml) y 1-viniloxi-butano (0,59 ml, 4,53 mmol) a una mezcla de Pd(OAc)₂ (6 mg, 26 μmol), 1,3-bis(difenilfosfina)propano (24 mg, 57 μmol) K₂CO₃ (150 mg, 1,01 mmol), 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 545 (370 mg, 0,91 mmol), en nitrógeno. La mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h en el microondas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con THF (2 ml) y 1 M HCl (2 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó además con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml, x 3). El precipitado formado durante el tratamiento se recogió por filtración de las fases orgánicas y acuosas y se descubrió que era el compuesto del título (140 mg, 40 %). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se trituró a partir de MeOH para dar el compuesto del título (90 mg, 24 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

MW: 324,35

HPLCEM (Método B):[m/z]: 324,90

40

Procedimiento general 130: 2-Bromo-1-(6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-etanona (Intermedio 559)

45

Se añadieron Bromo (22 μl, 0,43 mmol) y HBr (33 % solución en AcOH; 1,1 ml) a una suspensión de 1-(6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-1 2-il)-etanona 558 (140 mg, 0,43 mmol) en AcOH (1,1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (162 mg, 41 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

MW: 403,25

50 HPLCEM (Método B):[m/z]: 402,95 / 404,75

50

Procedimiento general 131: 1-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diazacrisen-12-il)-2-morfolin-4-il-etanona (Compuesto de Ejemplo 560)

55

Se añadió Morfolina (104 mg, 1,19 mmol) a una suspensión de 2-bromo-1-(6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-etanona 559 (160 mg, 0,40 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con solución sat. de NaHCO₃ (3 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (7 mg, 4 %).

60

EOAI3364709 VIT-2264

MW: 409,46

HPLCEM (alto pH*):[m/z]: 410,10

65

Procedimiento general 132: 1-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ*6*-tia-4,5-diaza-crisen-12-il)-etanol (Compuesto de Ejemplo 561)

Se añadió NaBH₄ (7 mg, 0,18 mmol) a una solución agitada de 1-(6,6-dioxo-5,6-dihidro-6λ⁶-tia-4,5-diazacrisen-12-il)-etanona 558(30 mg, 92 mmol) en EtOH (1 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se re-trató con NaBH₄ (7

5

mg, 0,18 mmol) y se continuó la agitación durante 18 h adicionales. La mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (2 mg, 7 %).

EOAI3362849 VIT-2219

MW: 326,37

10 HPLCEM (Método A):[m/z]: 327,00

RUTA 60 (véase anteriormente)

Procedimiento general 133: [2-(6,6-Dioxo-5,6-dihidro-6λ⁶-tia-4,5-diazacrisen-12-ilooxi)-etil]-dimetil-amine
(Compuesto de Ejemplo 562)

15

Se desgasificó tolueno durante 15 min. Tolueno (1 ml) y 2-dimetilaminoetanol (56 µl, 0,55 mmol) se añadieron a una mezcla de 6,6-dióxido de 12-bromo-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 545 (100 mg, 0,28 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 14 µmol), di-terc-butil-(2',4',6'-trisisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (9 mg, 22 mmol) y Cs₂CO₃ (135 mg, 0,42 mmol), en nitrógeno. Después de calentar a 90 °C durante 18 h, la reacción se re-trató con Pd(OAc)₂ (3,1 mg, 14 µmol), di-terc-butil-(2',4',6'-trisisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (9,4 mg, 22 mmol) y Cs₂CO₃ (135 mg, 0,42 mmol). La reacción se calentó durante 18 h adicionales. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en MeOH (2 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (12 mg, 12 %).

20

25

EOAI3365970 VIT-2314

MW: 369,44

HPLCEM (Método A):[m/z]: 370,05

30 RUTA 61 (véase anteriormente)

Procedimiento general 134: 8-Nitro-quinolin-5-ol (Intermedio 563)

Se añadió KOH (2,69 g, 47,9 mmol) a una solución de 5-cloro-8-nitro-quinolina 27 (1,0 g, 4,79 mmol) en EtOH (20 ml) y agua (30 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en la nevera durante 18 h y los cristales resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar el compuesto del título (616 mg, 68 %).

35

MW: 190,16

HPLCEM (Método B):[m/z]: 191,15

40

Procedimiento general 135: 5-Benciloxi-8-nitro-quinolina (Intermedio 564)

Se añadieron Bromometil-benceno (424 µl, 3,57 mmol) y K₂CO₃ (493 mg, 3,57 mmol) a una solución de 8-nitro-quinolin-5-ol 563 (566 mg, 2,98 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (572 mg, 69 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

MW: 280,29

HPLCEM (Método B):[m/z]: 281,40

50

5-Benciloxi-quinolin-8-ilamina (Intermedio 565)

De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 29, 5-benciloxi-8-nitro-quinolina 564 (572 mg, 2,04 mmol), SnCl₂ (1,84 g, 8,16 mmol), y EtOH (15 ml) dio el compuesto del título (336 mg, 66 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55

MW: 250,30

HPLCEM (Método B):[m/z]: 251,40

N-(5-Benciloxi-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 566)

60

De forma similar usando la ruta 18 procedimiento general 26, 5-benciloxi-quinolin-8-ilamina 565 (336 mg, 1,34 mmol), 2-nitrocloruro de bencensulfonilo (357 mg, 1,61 mmol), y piridina (3 ml) dio el compuesto del título (519 mg, 89 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 435,45

65 HPLCEM (Método B):[m/z]: 436,35

2-Amino-N-(5-benciloxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 567)

De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 29, N-(5-benciloxi-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida 566 (519 mg, 1,19 mmol), SnCl₂ (1,08 g, 4,77 mmol), y EtOH (10 ml) dio el compuesto del título (417 mg, 86 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 405,47

HPLCEM (Método B):[m/z]: 406,35

N-(5-Benciloxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 568)

De forma similar usando la ruta 20 procedimiento general 36, 2-amino-N-(5-benciloxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida 567 (417 mg, 1,03 mmol), nitrito de t-butilo (209 µl, 1,75 mmol), AcOH (4 ml) y THF (10 ml) dio el compuesto del título (22 mg, 5 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

EOAI3361313 VIT-2181

MW: 390,46

HPLCEM (Método A):[m/z]: 391,05

RUTA 62 (véase anteriormente)**N-(7-Cloro-4-metoxi-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 569)**

De forma similar usando la ruta 18 procedimiento general 26, 8-amino-7-cloro-4-metoxiquinolona 70 (550 mg, 2,6 mmol), 2-nitrobencensulfonilcloruro (642 mg, 2,9 mmol) en piridina (10 ml) dio el compuesto del título (580 mg, 55 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 393,81

HPLCEM (Método B):[m/z]: 393,90

2-Amino-N-(7-cloro-4-metoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 570)

De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 29, N-(7-cloro-4-metoxi-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida 569 (580 mg, 1,4 mmol), SnCl₂ (1,66 g, 7,3 mmol) en EtOH (20 ml) dio el compuesto del título (470 mg, 92 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 363,83

HPLCEM (Método B):[m/z]: 363,90

Procedimiento general 136: 2-Amino-N-(4-metoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 571)

Se añadió Pd-C al 10 % (97 mg) a una solución de 2-amino-N-(7-cloro-4-metoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida 570 (470 mg, 1,8 mmol), formiato amónico (571 mg, 9,2 mmol) en 50 % AcOH (10 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 15 h. Después de enfriar, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO₃ (50 ml), se secó (MgSO₄) se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna DCM / MeOH (99:1) como el eluyente para dar el compuesto del título (191 mg, 32 %).

MW: 329,38

HPLCEM (Método A):[m/z]: 330,30

Procedimiento general 137: 6,6-dióxido de 1-Metoxi-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno (Compuesto de Ejemplo 572)

Se añadió Nitrito de t-butilo (120 µl, 1,1 mmol) a una solución de 2-amino-N-(4-metoxi-quinolin-8-il)-bencensulfonamida 571 (254 mg, 0,77 mmol) en AcOH / THF (1:1; 10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 5 °C durante 2 h. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM / MeOH (99:1) como el eluyente seguido de HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (16 mg, 6 %).

EOAI3349155 VIT-1855

MW: 312,35

HPLCEM (Método A):[m/z]: 313

RUTA 63 (véase anteriormente)**Procedimiento general 138: 7-Cloroquinolina (Intermedio 573)**

4,7 Dicloroquinolina (10 g, 50 mmol) en THF (100 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 min. PdCl₂dppf (1,2 g, 2 mmol), TMEDA (9,97 g, 86 mmol), y NaBH₄ (3,24 g, 86 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió Salmuera (20 ml) gota a gota y el disolvente se retiró al vacío. El residuo disuelto en EtOAc (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó

por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (gradiente 4:1 - 1 :1) como el eluyente para dar el compuesto del título (5,4g, 65 %).

MW: 163,61

HPLCEM (Método B):[m/z]: 163,90

5

8-Nitro-7-cloroquinolina (Intermedio 40)

De forma similar usando la ruta 11 procedimiento general 15, 7-cloro quinolina 573 (3,5 g, 21 mmol) y HNO₃ fumante / H₂SO₄ conc. (4,5 ml:9 ml) dio el compuesto del título 1,24 g, 78 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (2:1) como el eluyente.

10

MW: 208,61

HPLCEM (Método B):[m/z]: 208,85

Procedimiento general 139: (8-Nitro-quinolin-7-il)-fenil-amina (Intermedio 574)

15

Se añadió anilina (2 ml, 21 mmol) a una solución de 8-nitro-7-cloroquinolina 40 (200 mg, 0,96 mmol) en piridina (1 ml) y la mezcla se calentó en a microondas a 170 °C en nitrógeno durante 3 h. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con sat. NaHCO₃ (30 ml) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (230 mg, 89 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

MW: 265,27

HPLCEM (Método B):[m/z]: 266,25

(8-Nitro-quinolin-7-il)-4-Trifluorometil-bencilamina (Intermedio 575)

25

De forma similar usando la ruta 63 procedimiento general 139, 8-nitro-7-cloroquinolina 40 (800 mg, 4,0 mmol), 4-trifluorometilbencilamina (1,34 ml, 8,0 mmol) y piridina (1 ml) dio el compuesto del título (437mg, 15 %) después de la purificación por cromatografía en columna con heptano / EtOAc (2:1) como el eluyente.

MW: 347,30

HPLCEM (Método B):[m/z]: 348

30

N*7*-Fenil-quinolin-7,8-diamina (Intermedio 576)

De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 29, (8-nitro-quinolin-7-il)-fenil-amina 574 (100 mg, 0,37 mmol), SnCl₂ (425 mg, 1,8 mmol) y EtOH (10 ml) dio el compuesto del título (56 mg, 62 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

MW: 235,29

HPLCEM (Método B):[m/z]: 236

N*7*-(4-Trifluorometil-bencil)-quinolina-7,8diamina (Intermedio 577)

40

De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 29, (8-nitro-quinolin-7-il)-fenil-amina 575 (437 mg, 1,26 mmol), SnCl₂ (425 mg, 1,8 mmol) y EtOH (10 ml) dio el compuesto del título (332 mg, 83 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 317,32

45

HPLCEM (Método B):[m/z]: 318,05

Procedimiento general 140: 2,2-dióxido de Fenil-1,3-dihidro-2-tia-1,3,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno (Compuesto de Ejemplo 578)

50

Se añadió Sulfamida (34 mg, 0,35 mmol) a una solución de N*7*-feniloquinolina-7,8-diamina 576 (56 mg, 0,23 mmol) en piridina (2 ml) y la mezcla se calentó en un microondas a 115 °C durante 2 h. Después de enfriar, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO₃ (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna DCM / MeOH / TEA (gradiente 98:2:0,5 -90:10:0,5) seguido de HPLC preparativa (condiciones ácidas 1) para dar el compuesto del título (12,3 mg, 17 %).

55

EOAI3352800 VIT-1975

MW: 297,34

HPLCEM (Método B):[m/z]: 297,95

60

2,2-dióxido de 3-(4-Trifluorometil-bencil)-1,3-dihidro-2-tia-1,3,9-triaza-ciclopenta[a]naftaleno (Compuesto de Ejemplo 579)

De forma similar usando la ruta 63 procedimiento general 140, N*7*-(4-trifluorometil-bencil)-quinolin-7,8-diamina 577 (334 mg, 1,0 mmol), sulfamida (154 mg, 1,5 mmol) y piridina (5ml) dio el compuesto del título (48 mg, 12 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

65

EOAI3355148 VIT-1982

MW: 379,36
HPLCEM (Método A):[m/z]: 380

RUTA 64 (véase anteriormente)

5

Procedimiento general 141: 5-Morfolin-4-il-8-nitro-quinolina (Intermedio 580)

Se añadió Morfolina (251,6 ml, 2,88 mmol) a una solución de 5-cloro-8-nitro-quinolina 27 (200 mg, 0,96 mmol) en DMSO (2 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (200 mg, 81 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 259,26
HPLCEM (Método B):[m/z]: 260,35

15

5-Morfolin-4-il-quinolin-8-ilamina (Intermedio 581)

De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 29, 5-morfolin-4-il-8-nitro-quinolina 580 (200 mg, 0,77 mmol), SnCl₂ (696 mg, 3,09 mmol) y EtOH (5 ml) dio el compuesto del título (154 mg, 87 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 229,28
HPLCEM (Método B):[m/z]: 230,35

20

N-(5-Morfolin-4-il-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida (Intermedio 582)

25

De forma similar usando la ruta 18 procedimiento general 26, 5-morfolin-4-il-quinolin-8-ilamina 581 (154 mg, 0,67 mmol), cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (148,86 mg, 0,67 mmol), y piridina (1 ml) dio el compuesto del título (216 mg, 78 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM / MeOH (gradiente 100 % - 98:2) como el eluyente.

MW: 414,44
HPLCEM (Método B):[m/z]: 414,95

30

2-Amino-N-(5-morfolin-4-il-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Intermedio 583)

De forma similar usando la ruta 19 procedimiento general 29, N-(5-morfolin-4-il-quinolin-8-il)-2-nitro-bencensulfonamida 582 (216 mg, 0,52 mmol), SnCl₂ (470 mg, 2,09 mmol), y EtOH (5 ml) dio el compuesto del título (151 mg, 75 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 384,45
HPLCEM (Método B):[m/z]: 385,35

35

N-(5-Morfolin-4-il-quinolin-8-il)-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 584)

De forma similar usando la ruta 20 procedimiento general 36, 2-amino-N-(5-morfolin-4-il-quinolin-8-il)-bencensulfonamida 583 (150 mg, 0,39 mmol), nitrito de terc-butilo (79,53 ml, 0,66 mmol), AcOH (1,5 ml) y THF (3 ml) dio el compuesto del título (10 mg, 7 %) después de la purificación por HPLC preparativa (condiciones ácidas 1).

EOAI3361152 VIT-2174
MW: 369,44
HPLCEM (Método A):[m/z]: 370,05

40

RUTA 65 (véase anteriormente)

Procedimiento general 142: 5-metoxi-8-nitroquinolina (Intermedio 585)

Se añadió NaOMe (570 mg, 10,5 mmol) a una solución de 5-cloro-8-nitroquinolina 27 (550 mg, 2,64 mmol) en MeOH (15 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (500 mg, 93 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 204,19
HPLCEM (Método C): [m/z]: 205

55

5-Metoxi-quinolin-8-ilamina (Intermedio 586)

De forma similar usando la ruta 2 procedimiento general 4, 5-metoxi-8-nitroquinolina 585 (550 mg, 2,69 mmol), SnCl₂ (1,53 g, 8,08 mmol), HCl 6 N (3 gotas) y MeOH (15 ml) durante 1,3 h a 70 °C durante 4 h dio el

60

compuesto del título (430 mg, 91 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MW: 174,20

HPLCEM (Método C): [m/z]: 175

5 **N-(5-Metoxi-quinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 587)**

De forma similar usando la ruta 18 procedimiento general 27, 5-metoxi-quinolin-8-ilamina 586 (280 mg, 1,6 mmol), 2-nitro-4-(trifluorometil) cloruro de bencensulfonilo (600 mg, 2,0 mmol), piridina (0,39 ml, 4,8 mmol) DMAP (cat.) y DCM (15 ml) dio el compuesto del título (500 mg, 73 %) después de la purificación por cromatografía en columna con DCM como el eluyente.

10

MW: 427,36

HPLCEM (Método C): [m/z]: 428

15 **2-Amino-N-(5-metoxi-quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida (Intermedio 588)**

De forma similar usando la ruta 2 procedimiento general 4 N-(5-metoxi-quinolin-8-il)-2-nitro-4-trifluorometil-bencensulfonamida 587 (500 mg, 1,17 mmol), SnCl₂ (0,9 g, 4,6 mmol), HCl 6 N (2 gotas) y EtOH (10 ml) a 85 °C durante 48 h dio el compuesto del título (440 mg, 92 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

20

MW: 397,38

HPLCEM (Método C): [m/z]: 398

12-Metoxi-9-trifluorometil-5H-6-tia-4,5-diaza-criseno 6,6-dióxido de (Compuesto de Ejemplo 589)

De forma similar usando la ruta 20 procedimiento general 61, 2-amino-N-(5-metoxi-quinolin-8-il)-4-trifluorometil-bencensulfonamida 588 (440 mg, 1,1 mmol), nitrito de t-butilo (0,2 ml, 1,6 mmol), AcOH (4,4 ml) y THF (4,4 ml) dio el compuesto del título (19 mg, 5 %) después de la HPLC preparativa (condiciones neutras).

25

30

EOAI3359234 VIT-2104

MW: 380,35

HPLCEM (Método C): [m/z]: 381

Compuestos Comerciales

35 **Naftalen-1-il-amida del ácido 5-Bromo-tiofen-2-sulfónico (Compuesto de Ejemplo 1)**

VIT-1008

MW:

40

Proveedor: Chembridge

N-Quinolin-8-il-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 4) EOAI3333821 VIT-1228

MW: 284,33

45

Proveedor: Chembridge

HPLCEM (Método A):[m/z]: 284,9

N-(5,7-Dicloro-quinolin-8-il)-4-metil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 51)

50

EOAI3335553 VIT-1392

MW: 367,25

Proveedor: Chembridge

HPLCEM (Método A):[m/z]: 368

55

N-(5,7-Dicloro-quinolin-8-il)-2,4,6-trimetil-bencensulfonamida (Compuesto de Ejemplo 52)

EOAI3335554 VIT-1393

MW: 395,30

Proveedor: Chembridge

60

HPLCEM (Método A):[m/z]: 396

N-Quinolin-8-il-bencensulfonamida (Intermedio 217)

EOAI3333821 VIT-1228

65

MW: 284,33

Proveedor: Chembridge

HPLCEM (Método A):[m/z]: 284,9

4-Cloro-N-quinolin-8-il-benzamida (Intermedio 218)

5 EOA13334004 VIT-1232
MW: 282,72
Proveedor: Enamine
HPLCEM (Método A):[m/z]: 283

10 **N-(5,7-Dicloro-quinolin-8-il)-4-metil-bencensulfonamida (Intermedio 219)**

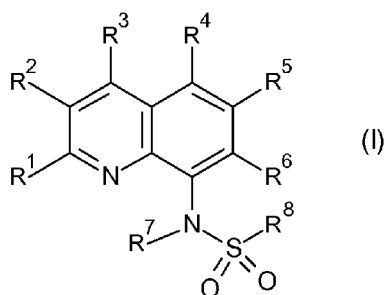
EOA13335553 VIT-1392
MW: 367,25
Proveedor: Chembridge
15 HPLCEM (Método A):[m/z]: 368

N-(5,7-Dicloro-quinolin-8-il)-2,4,6-trimetil-bencensulfonamida (Intermedio 220)

EOA13335554 VIT-1393
20 MW: 395,30
Proveedor: Chembridge
HPLCEM (Método A):[m/z]: 396

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



5

en la que

R¹ se selecciona de

10

- hidrógeno,
- halógeno y
- alquilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en:

15

- o hidroxilo,
- o halógeno,
- o ciano,
- o alcoxi,
- o ariloxi, como se define a continuación,
- o heterocicliloxi, como se define a continuación,
- o carboxilo,
- o acilo, como se define a continuación,
- o arilo, como se define a continuación,
- o heterociclilo, como se define a continuación,
- o amino, como se define a continuación,
- o mercapto,
- o alquil-, aril- o heterociclilsulfonil (R-SO₂) siendo R alquilo como se define anteriormente o siendo R arilo o heterociclilo, cada uno como se define a continuación;

20

25

30

R² se selecciona de

- hidrógeno y
- alquilo como se define anteriormente;

35

R³ se selecciona de

- hidrógeno,
- halógeno,
- aminocarbonilo, en el que el grupo amino puede estar sustituido como se define a continuación,
- amino, que puede estar sustituido con uno o dos seleccionados de alquilo, como se define anteriormente, arilo, heterociclilo y acilo, cada uno como se define anteriormente, para incluir

40

45

- o amino,
- o mono- o dialquilamino,
- o mono- o diarilamino,
- o (N-alquil)(N-aril)amino,
- o mono- o diheterociclilamino,
- o (N-alquil)(N-heterociclil)amino,
- o (N-aril)(N-heterociclil)amino,

50

- mono- o diacilamino,
- alquilo como se define anteriormente,
- alcóxicarbonilo (-(C=O)-O-alquilo), con alquilo como se define anteriormente,
- alcoxi, con alquilo como se define anteriormente y
- heterociclilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes como se define para arilo a

55

continuación;
 R⁴ se selecciona de

- 5
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - ciano,
 - aminocarbonilo, como se define anteriormente,
 - amino, como se define anteriormente,
- 10
- alquilo, como se define anteriormente,
 - acilo, incluyendo acilo alifático (alcanoilo = alquil-CO-), con alquilo como se define anteriormente, acilo aromático (aroilo = aril-CO-) con arilo como se define a continuación, y acilo heterocíclico (heterocicloilo = heterocicliil-CO-), con heterociclilo como se define anteriormente,
 - alcoxi, como se define anteriormente y
 - heterociclilo, como se define anteriormente;

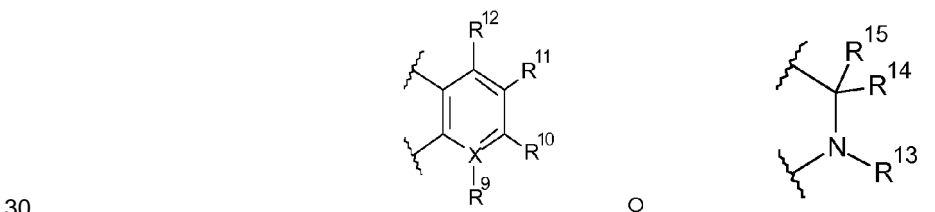
15
 R⁵ se selecciona de

- hidrógeno,
 - halógeno,
- 20
- alquilo, como se define anteriormente y
 - alcoxi, como se define anteriormente; y

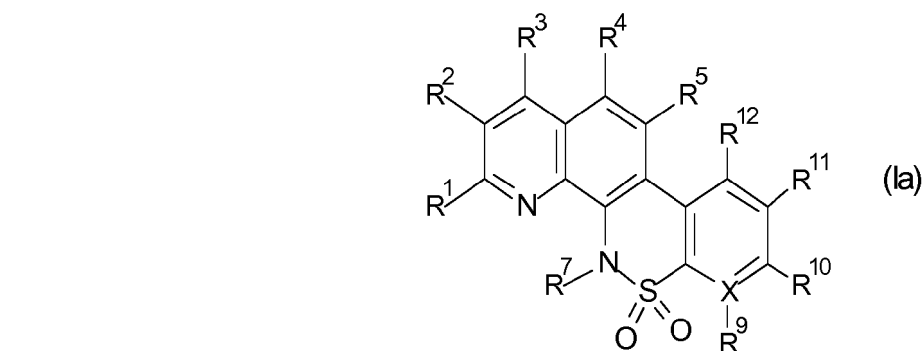
R⁷ se selecciona de

- 25
- hidrógeno y
 - alquilo, como se define anteriormente;

y en la que R⁶ y R⁸ forman juntos un resto de fórmula



formando compuestos de acuerdo con la fórmula general (Ia)



en la que

X es C o N;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

- 40
- hidrógeno,
 - hidroxilo,
 - carboxilo,
 - halógeno,
- 45
- ciano,
 - nitro,
 - amino, como se define anteriormente,
 - alquilo, como se define anteriormente,

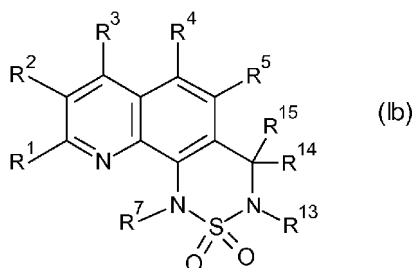
- acilo, como se define anteriormente
 - alcocarbonilo, como se define anteriormente
 - aciloxi (-O-(C=O)-alquilo; -O-(C=O)-arilo; -O-(C=O)-heterociclilo) con acilo, como se define anteriormente,
- 5
- alcoxi, como se define anteriormente,
 - ariloxi (aril-O), con arilo como se define opcionalmente,
 - arilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de

- 10
- o hidroxilo,
 - o halógeno,
 - o nitro
 - o ciano,
 - o amino,
 - o mercapto,
- 15
- o alquilo,
 - o acilo,
 - o alcoxi,
 - o ariloxi,
 - o heterocicliloxi,
- 20
- o alcocarbonilo,
 - o arilo y
 - o heterociclilo, cada uno como se define en el presente documento, y

- heterociclilo, como se define anteriormente;

25

y formando compuestos de acuerdo con la fórmula general (Ib)



30

en la que

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en:

- hidrógeno,
 - sulfonilo (-SO₂R) siendo R hidroxilo (-OH), alquilo, arilo o heterociclilo, cada uno como se define anteriormente,
- 35
- alquilo, como se define anteriormente,
 - acilo, como se define anteriormente,
 - alcocarbonilo, como se define anteriormente,
 - arilo, como se define anteriormente y
- 40
- heterociclilo, como se define anteriormente; y

R¹⁴ y R¹⁵ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

- hidrógeno,
 - hidroxilo,
 - halógeno,
 - ciano,
 - carboxilo,
 - amino, como se define anteriormente,
- 45
- alquilo, como se define anteriormente,
 - acilo, como se define anteriormente,
 - alcocarbonilo, como se define anteriormente,
 - aciloxi, como se define anteriormente,
 - alcoxi, como se define anteriormente,
 - ariloxi, como se define anteriormente,
- 50
- alqueno, que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados de hidroxilo, halógeno y alcoxi, como se define anteriormente,
- 55

- arilo, como se define anteriormente y
- heterociclilo, como se define anteriormente;

5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
para su uso en el tratamiento de enfermedades por deficiencias de hierro.

2. Compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

10

- hidrógeno,
- halógeno,
- ciano,
- alquilo,

15

- alcoxi, cada uno como se define en la reivindicación 1;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^{13} se selecciona del grupo que consiste en:

20

- hidrógeno,
- alquilo y
- arilo, cada uno como se define en la reivindicación 1; y

25

R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en:

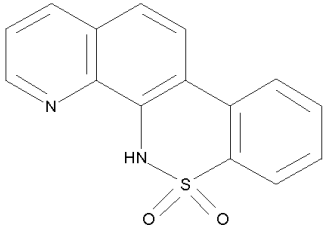
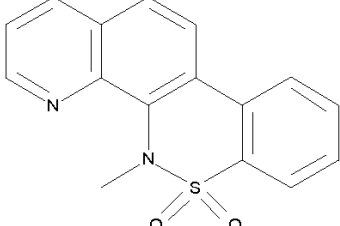
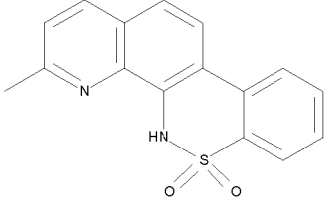
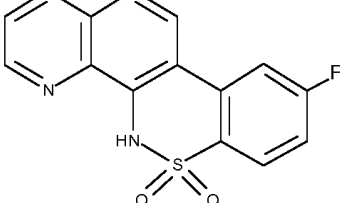
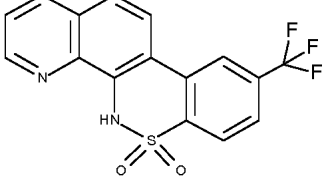
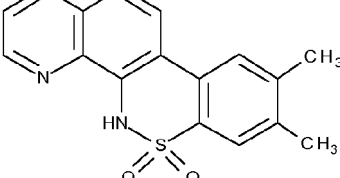
30

- hidrógeno,
- halógeno,
- ciano,
- alquilo,
- alcoxi, cada uno como se define en la reivindicación 1;

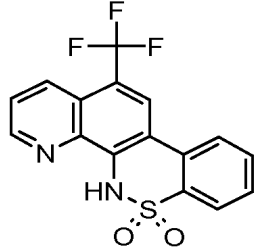
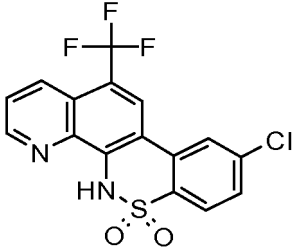
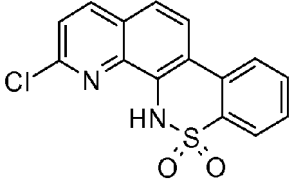
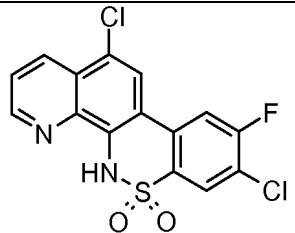
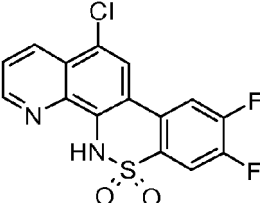
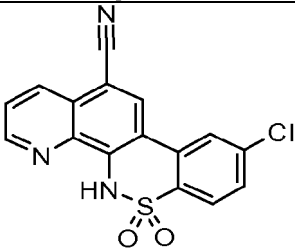
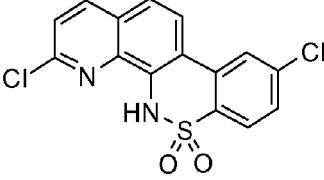
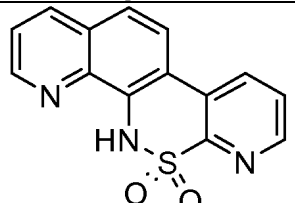
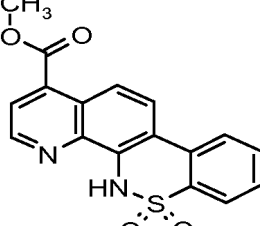
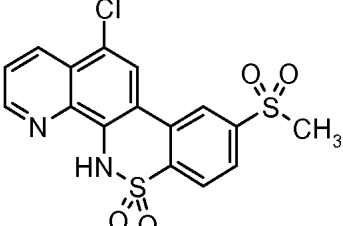
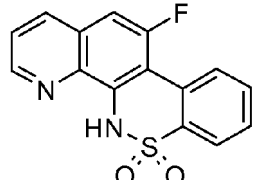
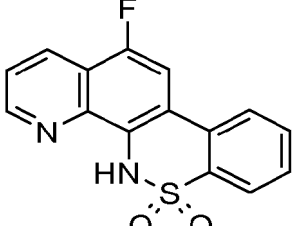
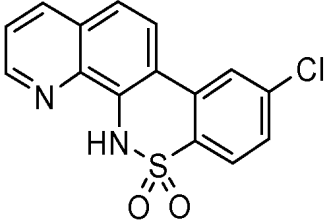
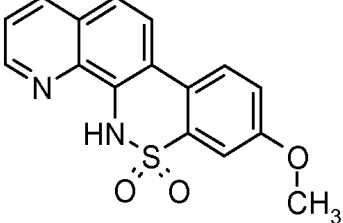
35

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuestos para usar de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionados de

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
2		3	
22		74	
78		104	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
105		106	
107		108	
109		113	
114		115	
305		306	
307		308	
309		310	

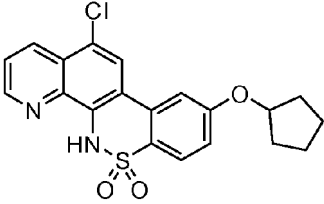
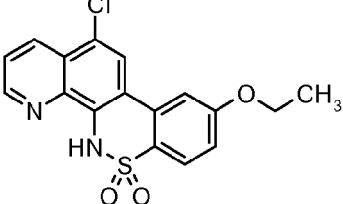
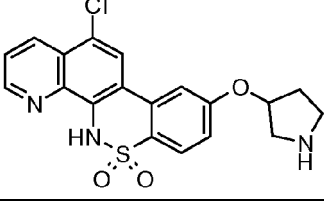
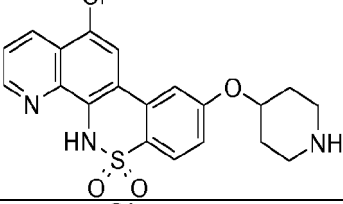
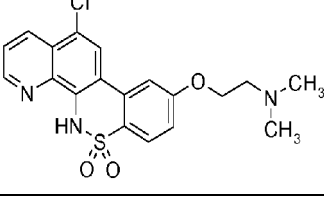
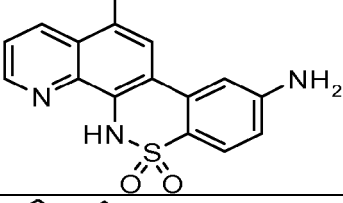
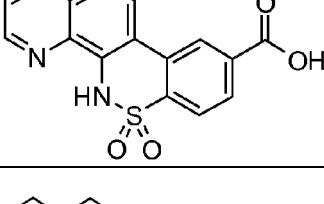
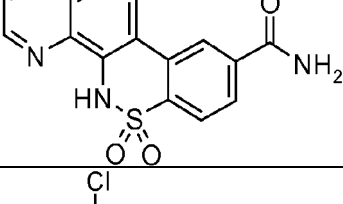
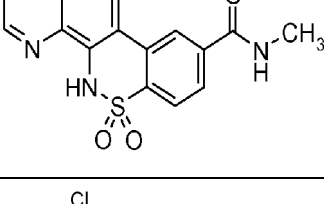
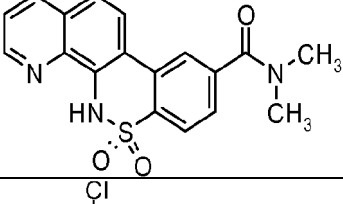
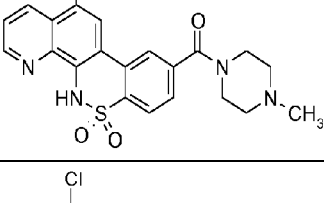
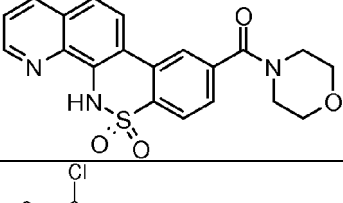
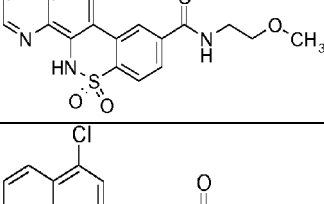
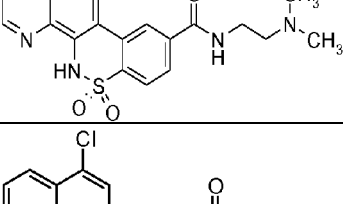
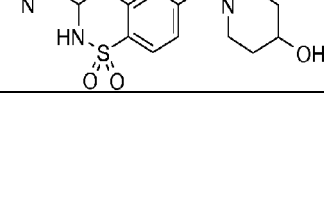
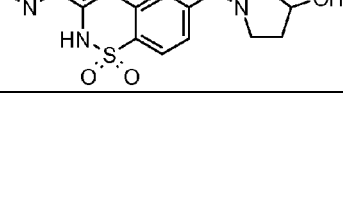
Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		321	
323		324	
325		326	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
327		328	
329		330	
331		332	
333		334	
335		382	
383		384	
385		386	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
387		388	
389		390	
391		392	
393		394	
395		396	
398		399	
401		402	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
403		405	
407		412	
413		416	
424		425	
426		427	
428		429	
494		495	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
496		497	
498		499	
502		504	
505		506	
507		508	
509		510	
511		512	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
514		515	
516		517	
518		519	
520		521	
522		525	
526		527	
528		529	
530		531	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
562		532	
533		536	
537		541	
542		543	
544		545	
546		547	
548		549	

Compuesto de Ejemplo		Compuesto de Ejemplo	
550		551	
552		553	
554		555	
556		557	
560		561	
572		589	

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Compuestos para su uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en los que las enfermedades por deficiencias de hierro se seleccionan del grupo que comprende anemias por deficiencia de hierro, en particular anemias en el caso de cáncer, anemia desencadenada por quimioterapia, anemia desencadenada por inflamación (AI), anemias en el caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; fallo cardíaco congestivo), anemia en el caso de insuficiencia renal crónica de fase 3-5 (CKD 3-5; enfermedades crónicas de riñón de fase 3-5), anemia desencadenada por inflamación crónica (ACD), anemia en el caso de artritis reumatoide (RA), anemia en el caso de lupus eritematoso sistémico (SLE) y anemia en el caso de enfermedades inflamatorias del intestino (IBD).
- 5
- 10 6. Composiciones para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más vehículos farmacéuticos y/o sustancias auxiliares y/o disolventes.
- 15 7. Preparación combinada para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 o 5 o una composición de acuerdo con la reivindicación 6 y al menos un compuesto adicional farmacéuticamente activo, que es un compuesto para el tratamiento de enfermedades por deficiencia de hierro y los síntomas asociados a las mismas y que se selecciona del grupo que consiste en compuestos que contienen hierro, compuestos de complejo hierro-carbohidrato y/o vitamina D.
- 20 8. Preparación combinada de acuerdo con la reivindicación 7, en la que los compuestos que contienen hierro se seleccionan de sales de hierro y/o en la que los compuestos de complejo hierro-carbohidrato se seleccionan de compuestos de complejo hierro-maltosa y hierro-dextrina.
- 25 9. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, composición de acuerdo con la reivindicación 6 y preparaciones combinadas de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, para su uso como un medicamento para administración oral o parenteral para el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 5.
- 30
- 35
- 40