



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 289**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03746614 .1**

96 Fecha de presentación : **04.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1497287**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

54

Título: **Derivados de la quinolina en combinación con 5-FU o CPT-11, para su uso en el tratamiento del cáncer.**

30

Prioridad: **05.04.2002 US 116117**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2011

73

Titular/es:
NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, Inc.
4560 Horton Street
Emeryville, California 94608, US

72

Inventor/es: **Renhowe, Paul A.;**
Pecchi, Sabina;
Machajewski, Timothy D.;
Shafer, Cynthia M.;
Taylor, Clarke;
McCrea, William R.;
McBride, Christopher;
Jazan, Elisa y
Heise, Carla

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 357 289 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de la quinolina en combinación con 5-fu o cpt-11, para su uso en el tratamiento del cáncer.

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención generalmente se relaciona con los usos para tratar enfermedades caracterizadas por la angiogenesis incluyendo el cáncer. Más específicamente, la invención descrita en este documento se aplica a los usos para tratar enfermedades caracterizadas por la actividad de receptores tirosina quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular. La presente invención proporciona, los inhibidores de molécula pequeña del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular, las formulaciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores, el uso en la fabricación de un medicamento para tratar pacientes con tales formulaciones farmacéuticas, y con los métodos de preparación de tales formulaciones farmacéuticas y de los inhibidores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los vasos capilares llegan a casi todos los tejidos del cuerpo humano y suministran a los tejidos con oxígeno y nutrientes así como la eliminación de los productos de desechos. Bajo condiciones típicas, las células endoteliales que revisten los vasos capilares no se dividen, y los vasos capilares, de estos, normalmente no aumentan en número o tamaño en un humano adulto. Bajo ciertas condiciones normales, sin embargo, tal como cuando un tejido se daña, o durante ciertas partes del ciclo menstrual, los vasos capilares que empiezan a proliferar rápidamente. Este proceso para formar nuevos vasos capilares de los vasos sanguíneos pre-existentes, se conoce como angiogénesis o neovascularización. Ver Folkman, J. Scientific American 275, 150-154 (1996). La angiogénesis durante la cicatrización de heridas es un ejemplo de neovascularización patofisiológica durante la vida adulta. Durante la cicatrización de heridas, los vasos capilares adicionales proporcionan un suministro de oxígeno y de nutrientes, promueven el tejido de granulacion, y ayudan en la eliminación de desechos. Después de la terminación del proceso de cicatrización, los vasos capilares normalmente regresan. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999).

25 La angiogénesis también juega un papel importante en el crecimiento de las células cancerosas. Se sabe que en cuanto un nido de células cancerosas alcanza un cierto tamaño, apenas 1 a 2 mm de diámetro, las células cancerosas deben desarrollar un suministro sanguíneo con el fin de que el tumor crezca más grande que la difusión no será suficiente para suministrar las células cancerosas con suficiente oxígeno y nutrientes. De esta manera, se espera que la inhibición de la angiogénesis detenga el crecimiento de las células cancerosas.

30 Los receptores de tirosina quinasa (RTKs) son polipéptidos transmembrana que regulan el crecimiento celular para el desarrollo y diferenciación, remodelado y regeneración de tejidos adultos. Mustonen, T. et al., J. Cell Biology 129, 895-898 (1995); van der Geer, P. et al. Ann Rev. Cell Biol. 10, 251-337 (1994). Los ligandos del polipéptido conocidos como factores de crecimiento o citoquinas, se conocen para activar los RTKs. La señalización de los RTKs, involucra el enlace de ligandos y un cambio en la conformación en el dominio externo del receptor resultante en su dimerización. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999); Ullrich, A. et al., Cell 61, 203-212 (1990). El enlace del ligando con el RTK da lugar a la trans-fosforilación del receptor en los residuos de la tirosina específicos y la posterior activación de los dominios catalíticos para la fosforilación de los sustratos citoplásmáticos. Id.

40 Dos subfamilias de los RTKs son específicas al endotelio vascular. Estas incluyen la subfamilia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la subfamilia del receptor Tie. Los RTKs de clase III incluyen VEGFR-1, VEGFR-2, y VEGFR-3. Shibuya, M. et al., Oncogene 5, 519-525 (1990); Terman, B. et al., Oncogene 6, 1677-1683 (1991); Aprelikova, O. et al., Cancer Res. 52, 746-748 (1992).

45 Ha sido descrito, que los miembros de la subfamilia de VEGF son capaces de inducir la permeabilidad vascular y la proliferación celular del endotelio y además se identifica como un inductor principal de la angiogénesis y la vasculogénesis. Ferrara, N. et al., Endocrinol. Rev. 18, 4-25 (1997). Se conoce que VEGF se une específicamente a los RTKs incluyendo VEGFR-1 y VEGFR-2. DeVries, C. et al., Science 255, 989-991 (1992); Quinn, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 7533-7537 (1993). VEGF estimula la migración y proliferación de las células endoteliales e induce la angiogénesis tanto *in vitro* como *in vivo*. Connolly, D. et al., J. Biol. Chem. 264, 20017-20024 (1989); Connolly, D. et al., J. Clin. Invest. 84, 1470-1478 (1989); Ferrara, N. et al., Endocrino. Rew. 18, 4-25 (1997); Leung, D. et al., Science 246, 1306-1309 (1989); Plouet, J. et al., EMBO J 8, 3801-3806 (1989).

55 Debido a que la angiogénesis se conoce por ser fundamental para el crecimiento de cáncer y por ser controlada por VEGF y VEGFRTK, se han abordado esfuerzos sustanciales para desarrollar los terapéuticos que son antagonistas de VEGF-RTK para inhibir o retardar, de esta manera la angiogénesis, y, con suerte, interferir o detener la proliferación del tumor.

Se ha reportado que una amplia variedad de las composiciones y los compuestos químicos tienen actividad contra uno de más los VEGF-RTKs. Los ejemplos incluyen derivados de la quinolina tal como se describe en WO 98/13350,

- 5 derivados de la aminonicotinamida (ver, *por ejemplo*, WO 01/55114), compuestos antisentido (ver, *por ejemplo*, WO 01/52904), peptidomiméticos (ver, *por ejemplo*, WO 01/52875), derivados de la quinazolina (ver, *por ejemplo*, U.S. Patent No. 6,258,951) anticuerpos monoclonales (ver, *por ejemplo*, EP 1 086 705 A), diversos 5,10,15,20-tetraarilporfirinas y 5,10,15-triaril-corroles (ver, *por ejemplo*, WO 00/27379), derivados del ácido carboxílico alcano y heterocíclico alcanosulfónico (ver, *por ejemplo*, DE19841985), derivados de la oxindolilquinazolina (ver, *por ejemplo*, WO 99/10349), derivados de la 1,4-diazaantracina (ver, *por ejemplo*, U.S. Patent No. 5,763,441), y derivados de la cinnolina (ver, *por ejemplo*, WO 97/34876), y diversos compuestos indazol (ver, *por ejemplo*, WO 01/02369 y WO 01/53268).
- 10 Recientemente han sido revelados diversos compuestos indolil sustituidos en WO 01/29025, WO 01/62251, y WO 01/62252, y recientemente han sido revelados diversos compuestos benzimidazolil en WO 01/28993. Estos compuestos, según se informa, son capaces de inhibir, modular, y/o regular la transducción de la señal de tanto las tirosina quinazas del tipo receptor y no-receptor. Algunos de los compuestos revelados contienen un fragmento de la quinolona unido al grupo indolil o benzimidazolil.
- 15 La síntesis de 4-hidroxi quinolona y los derivados de la 4-hidroxi quinolona se revela en un número de referencias. Por ejemplo, Ukrainets et al., han revelado la síntesis de la 3-(benzimidazol-2-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina. Ukrainets, I. et al., Tet. Lett. 42, 7747-7748 (1995); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinii, 2, 239-241(1992). Ukrainets también ha revelado la síntesis, actividad anticonvulsiva y antitiroide de otras 4-hidroxi quinolonas y análogos tio tales como 1H-2-oxo-3-(2-benzimidazolil)-4-hidroxiquinolina. Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinii, 1, 105-108 (1993); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinii, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. et al., Chem. Heterocyclic Comp. 33, 600-604, (1997).
- 20 La síntesis de diversos derivados de la quinolina se revela en WO 97/48694. Estos compuestos se revelan como capaces de unirse a los receptores de hormona nuclear y de ser útiles para estimular la proliferación de osteoblastos y crecimiento óseo. Los compuestos también se revelan como útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con las familias del receptor de hormona nuclear.
- 25 Los diversos derivados de la quinolina, en la cual el anillo de benceno de la quinolona se sustituye con un grupo azufre se revelan en WO 92/18483. Estos compuestos se revelan como útiles en las formulaciones farmacéuticas y como medicamentos.
- 30 Los derivados de la quinolona y la cumarina se han revelado como que tienen su uso en una variedad de aplicaciones no relacionadas con la medicina y las formulaciones farmacéuticas. Las referencias que describen la preparación de los derivados de la quinolona para utilizar en composiciones fotopolimerizable o para las propiedades luminiscentes incluyen: U.S. Patent No. 5,801,212 publicada para Okamoto et al.; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376; y DE 23 63 459.
- 35 WO 0222598, US 2002107392 y US 2003028018 revelan los derivados de la quinolinona, las formulaciones farmacéuticas y las sales farmacéuticamente aceptables de estos. WO 0222598 también revela el uso de un derivado de la quinolina con fármacos anticáncer. Se dice que los compuestos revelados en estos documentos son útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la angiogénesis incluyendo el cáncer. Más específicamente, se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la actividad de los receptores tirosina quinazas del factor de crecimiento endotelial vascular.
- 40 WO 0071129, revela los compuestos de la pirrolotriazina que inhiben la actividad de los receptores tirosina quinazas del factor de crecimiento tales como VEGFR 2, FGFR-1, PDGFR, HER-1, HER-2, de esta manera haciéndolos útiles como agentes anti-cáncer. Se dice que también los compuestos son útiles para el tratamiento de otras enfermedades asociadas con las rutas de transducción de la señal, que operan a través de los receptores del factor de crecimiento.
- 45 US 2002103230, revela los compuestos heterocíclicos, las formulaciones farmacéuticas y las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la angiogénesis incluyendo el cáncer. Más específicamente, se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la actividad de los receptores tirosina quinazas del factor de crecimiento endotelial vascular.
- 50 A pesar de la exploración de una variedad de químicas para proporcionar terapias antagonistas de VEGF-RTK, existe una necesidad continua de compuestos que inhiban la proliferación de los vasos capilares, inhiban el crecimiento de tumores, y/o inhiban, el receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular y las formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. También existe una necesidad de métodos para administrar dichos compuestos y las formulaciones farmacéuticas a pacientes con necesidad de estos.

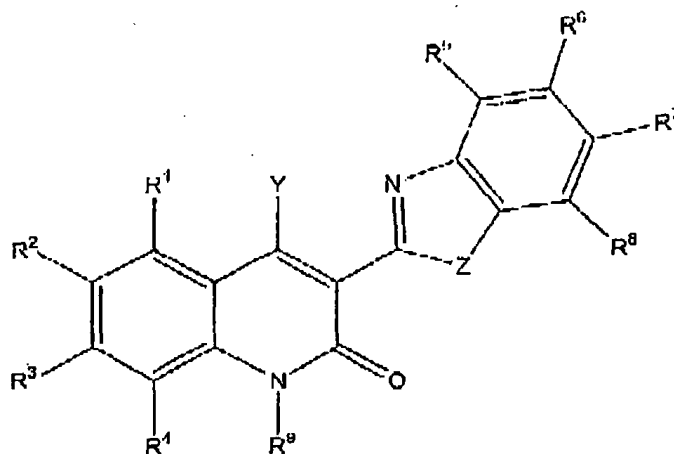
RESUMEN DE LA INVENCION

- 55 La presente invención proporciona los compuestos, las formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, y los usos en la fabricación de un medicamento para tratar pacientes con las formulaciones farmacéuticas y los compuestos.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en combinación con un fármaco anti-cáncer seleccionado de 5-FU o CPT-11. El compuesto de fórmula I, se puede seleccionar entre los siguientes.

5 La invención también proporciona medicamentos que incluyen un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero y un fármaco anticáncer seleccionado de 5-FU o CPT-11. La invención además proporciona el uso de dichos medicamentos. El compuesto de fórmula I se puede seleccionar entre los siguientes.

10 La presente invención proporciona un grupo de compuestos que tienen la estructura I. La invención también proporciona tautómeros de los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los tautómeros. La estructura I tiene la siguiente fórmula:



I

donde, en el grupo de compuestos:

15 Y se selecciona del grupo que consiste de -OH, -SH, grupos alquiltio, grupo ariltio, grupos -OR¹⁰, grupos -C(=O)-R¹¹, grupos -NR¹²R¹³, -CN, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos aralquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclooxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

Z se selecciona del grupo que consiste de O, S, y los grupos NR¹⁴;

25 R¹, R², R³, y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO₂, -OH, grupos -OR¹⁵, grupos NR¹⁶R¹⁷, grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios, y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos C(-O)R¹⁸;

35 R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, Cl, Br, F, I, -NO₂, -OH, grupos -OR¹⁹, grupos -NR²⁰R²¹, -SH, grupos -SR²², grupos S(-O)R²³, grupos -S(-O)2R²⁴, -CN, grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios, y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos

40

N(arilo)(heterociclil), grupos heterociclaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupo heterociclioxialquilo sustituido y no sustituido;

5 R^{18} , R^{23} , R^{24} , y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de 11, -NH₂, grupos NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -NH(heterociclil), grupos -N(heterociclil)(alquilo), grupos -N(heterociclil)(arilo), grupos -N(heterociclil)₂, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos -N(alquilo)OH, -grupos N(arilo)OH, grupos -N(alquilo)O-alquilo, grupos N(arilo)O-alquilo, grupos -N(alquilo)O-arilo, y grupos -N(arilo)O-arilo; y

10 R^{22} se selecciona del grupo que consiste de los grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

15 y además en donde al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , o R^8 se selecciona del grupo que consiste de los grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil saturados sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclioxialquilo sustituidos y no sustituidos; grupos -OR¹⁹, en donde R^{19} se selecciona del grupo que consiste de los grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O) arilo, -C(=O)NH₂, -grupos C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O) NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diheterociclaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(alquilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (heterociclil)(arilo) amino alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquil sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclioxialquilo sustituidos y no sustituidos; grupos -NR²⁰R²¹ en donde R^{20} se selecciona del grupo que consiste de los grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos; grupos -NR²⁰R²¹ en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de los grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclioxialquilo sustituidos y no sustituidos; y grupos C(=O)R²⁵ en donde R^{25} se selecciona del grupo que consiste de H, NH₂, grupos -NH(alquilo), - grupos NH(arilo), grupos -N (alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -NH(heterociclil), grupos -N(heterociclil)(alquilo), grupos -N(heterociclil)(arilo), grupos -N(heterociclil)₂, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

45 La invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en donde el medicamento es para la administración con un fármaco anti-cáncer seleccionado de 5-FU o CPT 11, en donde

50 Y se selecciona del grupo que consiste de -OH, SH, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos -OR¹⁰, grupos -C(=O)-R¹¹, grupos -NR¹²R¹³, -CN, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos aralquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclioxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclioxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

Z se selecciona del grupo que consiste de O, S, y los grupos NR¹⁴;

60 R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO₂, -OH, grupos -OR¹⁵, grupos -NR¹⁶R¹⁷, grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios, y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos arilo

5 sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos -C(=O)R¹⁸;

10 R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, Cl, Br, F, I, -NO₂, -OH, grupos -OR¹⁹, -grupos NR²⁰R²¹, SH, grupos -SR²², grupos -S(=O)R²³, grupos -S(=O)₂R²⁴, -CN, grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios, y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos -C(=O)R²⁵, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclioxialquilo sustituidos y no sustituidos;

20 R⁹ y R¹⁴ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, -NH₂, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo) amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)- alquilo, y grupos -C(=O) arilo;

25 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste de los grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos C(=O)O arilo, -C(=O) NH₂, -grupos C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), -NH₂, grupos -NH(alquilo), - grupos NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -N(arilo)₂, grupos -C(=O)NH(heterocicliil), grupos -C(=O)N(heterocicliil)₂, -grupos C(=O)N(alquilo)(heterocicliil), y grupos -C(=O)N(arilo)(heterocicliil);

30 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste de H, OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos N(alquilo)(arilo), grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos -NH(heterocicliil), grupos -N(heterocicliil)₂, grupos -N(alquilo)(heterocicliil), y grupos arilo sustituidos y no sustituidos;

35 R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos;

40 R₁₃ se selecciona del grupo que consiste de H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, NH₂, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O) arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupo C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)-heterocicliil, grupos -C(=O)-O-heterocicliil, grupos -C(=O)NH(heterocicliil), grupos -C(=O)- N(heterocicliil)₂, grupos -C(=O)-N(alquilo)(heterocicliil), grupos -C(=O)-N(arilo)(heterocicliil), grupos heterocicliaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclioxialquilo sustituidos y no sustituidos;

50 R¹⁵ y R¹⁹ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de los grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, -grupos C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, heterocicliaminoalquilo sustituido y no sustituido, diheterocicliaminoalquilo sustituido y no sustituido, (heterocicliil)(alquilo)aminoalquilo sustituido y no sustituido, (heterocicliil) (arilo)aminoalquilo sustituido y no sustituido, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclioxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R¹⁶ y R²⁰ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de 11, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos;

5 R¹⁷ y R²¹ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, -grupos C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupo (alquilo)(arilo)amino alquilo sustituido y no sustituido, grupos -C(=O) heterocicliil, grupos -C(=O)-O-heterocicliil, grupos -C(=O)NH(heterocicliil), grupos -C(=O)-N(heterocicliil)₂, grupos -C(=O)-N(alquilo)(heterocicliil), grupos C(=O)-N(arilo)(heterocicliil), grupos heterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliiloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

15 R¹⁸, R²³, R²⁴, y R²⁵ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)-2, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -NH(heterocicliil), grupos -N(heterocicliil)(alquilo), grupos -N(heterocicliil)(arilo), grupos -N(heterocicliil)₂, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos -N(alquilo)OH, -grupos N(arilo)OH, grupos -N(alquilo)O-alquilo, grupos -N(arilo)O-alquilo, grupos -N(alquilo)O-arilo, y grupos -N(arilo)O-arilo; y

R²² se selecciona del grupo que consiste de los grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos;

25 y además en donde al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷, o R⁸ se selecciona del grupo que consiste de los grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil saturados sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliiloxialquilo sustituidos y no sustituidos; grupos -OR¹⁹ en donde R¹⁹ se selecciona del grupo que consiste de los grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, -grupos C(=O)NH(alquilo), grupos C(=O)-NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diheterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (heterocicliil)(alquilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (heterocicliil)(arilo) amino alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliiloxialquilo sustituidos y no sustituidos; grupos -NR²⁰R²¹ en donde R²⁰ se selecciona del grupo que consiste de los grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos; grupos -NR²⁰R²¹ en donde R²¹ se selecciona del grupo que consiste de los grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-arilo, C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupo -C(=O)(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)O alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupo heterocicliilaminoalquilo sustituido y no sustituido, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliiloxialquilo sustituidos y no sustituidos; y grupos -C(=O)R²⁵ en donde R²⁵ se selecciona del grupo que consiste de H, -NH₂, grupos -NH(alquilo), - grupos NH(arilo), grupos N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -NH(heterocicliil), grupos -N(heterocicliil)(alquilo), grupos -N(heterocicliil)(arilo), grupos -N(heterocicliil)₂, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos.

En otro aspecto de la invención, Y se selecciona del grupo que consiste de los grupos -OR¹⁰, grupos NR¹²R¹³, y grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos. En un aspecto adicional de la invención, Y es un grupo -NR¹²R¹³ y R¹² y R¹³ son ambos H.

En otro aspecto de la invención, Z es un grupo -NR¹⁴. En un aspecto adicional de la invención, R¹⁴ es un H.

En otro aspecto de la invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste de -H, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos.

5 En otro aspecto de la invención, R² se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, -NO₂, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclilalcoxi sustituidos y no sustituidos.

En otro aspecto de la invención, R⁶ o R⁷ es un grupo alquilo.

En otro aspecto de la invención, R⁶ o R⁷ es un grupo -OR¹⁹ y R¹⁹ es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heterociclil, o un grupo heterociclilalquilo.

En otro aspecto de la invención, R¹ es un F.

10 En otro aspecto de la invención, R⁹ es un H.

En otro aspecto, de la invención, uno de R⁶ o R⁷ es un grupo heterociclil sustituido o no sustituido.

En otro aspecto de la invención, uno de R⁶ o R⁷ es un grupo heterociclil sustituido o no sustituido que comprende al menos un átomo de O o N.

15 En otro aspecto de la invención, uno de R⁶ o R⁷ es un grupo heterociclil sustituido o no sustituido seleccionado de morfolina, piperazina, piperidina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pirrolidina, pirazol, pirrol, tiomorfolina, tiomorfolina en la cual el átomo de S del grupo tiomorfolina se une a uno o más átomos de O, homopiperazina, benzimidazol, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, tiofeno, furano, pirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, o piridina.

En otro aspecto de la invención, uno de R⁶ o R⁷ es una piperazina sustituida o no sustituida.

20 En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, es 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona, una sal farmacéuticamente aceptable de este, un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

Otras características de los objetos y las ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

La presente invención proporciona novedosos compuestos que actúan como antagonistas del receptores tirosina quinasa, y, más particularmente, como inhibidores de la función hFGF y/o VEGF-RTK. Los compuestos proporcionados en este documento se pueden formular en las formulaciones farmacéuticas que son útiles en el tratamiento de pacientes con necesidad de un inhibidor de VEGF-RTK, especialmente, en particular las modalidades, para proporcionar las composiciones y los métodos para reducir la proliferación capilar y en el tratamiento del cáncer.

30 Las siguientes abreviaturas y definiciones se utilizan a lo largo de esta aplicación:

"VEGF" es una abreviatura que representa el factor de crecimiento del endotelio vascular.

"RTK" es una abreviatura que representa el receptor tirosina quinasa.

35 "VEGF-RTK" es una abreviatura que representa el receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular.

"Flt-1" es una abreviatura que representa el tirosina quinasas-1 similares a fms, también conocidas como receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-1 o "VEGFR1".

"KDR" es una abreviatura que representa el receptor que contiene el dominio de inserto de la quinasa, también conocido como receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-2 o "VEGFR2".

40 "bFGF" es una abreviatura que representa el factor de crecimiento del fibroblasto básico.

"bFGFR" es una abreviatura que representa el receptor del factor de crecimiento del fibroblasto básico.

En general, la referencia a un cierto elemento tal como hidrógeno o H se entiende que incluye a todos los isótopos de este elemento. Por ejemplo, si un grupo R se define para incluir el hidrógeno o H, también incluye el deuterio y el tritio.

45 La expresión "alquilo no sustituido" se refiere a los grupos alquilo que no contienen heteroátomos. De esta manera la expresión incluye grupos alquilo de cadena lineal tales como metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, undecil, dodecil y similares. La expresión también incluye isómeros de cadena ramificada de los grupos alquilo de cadena lineal, incluyendo pero no limitando a, los siguientes que se proporcionan a modo de ejemplo: -CH(CH₃)₂, -

5 CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂,
 -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -
 10 CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -
 15 CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), y otros. La expresión también incluye grupos alquilo cíclicos tales como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, y ciclooctil y tales anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada según lo definido anteriormente. La expresión también incluye grupos alquilo policíclicos tales como, pero no limitando a, adamantil norbornil, y biciclo [2.2.2]octil y tales anillos sustituidos con los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada según lo definido anteriormente. De esta manera, la expresión grupos alquilo no sustituidos incluye los grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios, y grupos alquilo terciarios. Los grupos alquilo no sustituidos pueden estar unidos a uno o más átomo(s) de carbono, átomo(s) de oxígeno, átomo(s) de nitrógeno, y/o átomo(s) de azufre en el compuesto original. Los grupos alquilo no sustituidos preferidos incluyen grupos alquilo de cadena lineal o ramificada y grupos alquilo cíclicos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono. Más preferidos los grupos alquilo no sustituidos que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, mientras aún más preferidos son los grupos que tienen de 1 a 5 átomos de carbono. Los grupos alquilo no sustituidos más preferidos incluyen los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 3 átomos de carbono e incluyen metil, propil, y -CH(CH₃)₂.

20 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido según lo definido anteriormente en la cual uno o más enlaces a un carbono(s) o hidrógeno(s) se reemplaza por un enlace con átomos de no-hidrógeno y no-carbono tales como, pero no limitando a, un átomo de halógeno en haluros tales como F, Cl, Br, y I; y átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos alquilo y arilo sulfuro, grupos sulfona, grupos sulfonil, y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas, y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como en grupos triarilsilil, grupos dialquilarilsilil, grupos alquildiarilsilil, y grupos triarilsilil; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. Los grupos alquilo sustituidos también incluyen grupos en los cuales uno o más enlaces a un átomo carbono(s) o hidrógeno(s), se reemplaza por un
 25 enlace a un heteroátomo tales como oxígeno en carbonil, carboxil, y grupos éster; nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas, y nitrilos. Los grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen, entre otros, los grupos alquilo en los cuales uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno es/se reemplaza por uno o más enlaces con átomos de flúor. Un ejemplo de un grupo alquilo sustituido es el grupo trifluorometilo y otros grupos alquilo que contienen el grupo trifluorometilo. Otros grupos alquilo incluyen aquellos en los cuales uno o más enlaces con un átomo de carbono o hidrógeno se reemplaza por un enlace con un átomo de oxígeno de manera que el grupo alquilo sustituido contiene un grupo hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o grupo heterociclioxi. Sin embargo, otros grupos alquilo incluyen los grupos alquilo que tienen un grupo amina, alquilamina, dialquilamina, arilamina, (alquilo)(arilo)amina, diarilamina, heterocicliamina, (alquilo)(heterocicli)amina, (arilo)(heterocicli)amina, o diheterocicliamina.

30 La expresión "arilo no sustituido" se refiere a los grupos arilo que no contienen heteroátomos. De esta manera la expresión incluye, pero no se limita a, grupos tales como fenil, bifenil, antraceniil, naftenil a modo de ejemplo. Aunque la expresión "arilo no sustituido" incluye los grupos que contienen anillos condensados tales como naftaleno, no incluye grupos arilo que tienen otros grupos tales como grupos alquilo o halo unidos a uno de los miembros del anillo, como grupos arilo tales como toliil se consideran en este documento que son grupos arilo sustituidos como se describe a continuación. Un grupo arilo no sustituido preferido es el fenil. Los grupos arilo no sustituidos se pueden unir a uno o
 35 40 más átomo(s) de carbono, átomo(s) de oxígeno, átomo(s) de nitrógeno, y/o átomo(s) de azufre en el compuesto original, sin embargo.

45 La expresión "grupo arilo sustituido" tiene el mismo significado en relación con los grupos arilo no sustituidos que, los grupos alquilo sustituidos tienen en relación con los grupos alquilo no sustituidos. Sin embargo, un grupo arilo sustituido también incluye grupos arilo en los cuales uno de los carbonos aromáticos se une a uno de los átomos no-carbono o no-hidrógeno descritos anteriormente y también incluyen los grupos arilo en los cuales uno o más carbonos aromáticos del grupo arilo se une a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo sustituido y/o no sustituido como se define en este documento. Esto incluye configuraciones unidas en las cuales dos átomos de carbono de un grupo arilo se unen a dos átomos de un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo para definir un sistema de anillo fusionado (por ejemplo dihidronaftil o tetrahidronaftil). De esta manera, la expresión "arilo sustituido" incluye, pero no se limita a toliil, e hidroxifenil entre otros.

50 La expresión "alquenilo no sustituido" se refiere a los grupos cíclicos y de cadena lineal o ramificada tales como aquellos descritos en relación con los grupos alquilo no sustituidos según lo definido anteriormente, excepto que al menos un doble enlace existe entre dos átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a vinil, -CH=C(H)(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(H)₂, -C(CH₃)=C(H)(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, ciclohexeniil, ciclopenteniil, ciclohexadieniil, butadieniil, pentadieniil, y hexadieniil entre otros.

55 La expresión "alquenilo sustituido" tiene el mismo significado en relación con los grupos alquenilo no sustituidos que, los grupos alquilo sustituidos tienen en relación con los grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alquenilo sustituido incluye grupos alquenilo en los cuales un átomo no-carbono o no-hidrógeno se une a un enlace doble de carbono con otro carbono y aquellos en los cuales uno de los átomos no-carbono o no-hidrógeno se unen a un carbono no involucrado en un doble enlace con otro carbono.

60 La expresión "alquinilo no sustituido" se refiere a los grupos de cadena lineal o ramificada, tales como aquellos descritos en relación con los grupos alquilo no sustituidos según lo definido anteriormente, excepto que al menos un triple enlace

existe entre los dos átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a $\text{-C}\equiv\text{C(H)}$, $\text{-C}\equiv\text{C(CH}_3\text{)}$, $\text{-C}\equiv\text{C(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$, $\text{-C(H)}_2\text{C}\equiv\text{C(H)}$, $\text{-C(H)}_2\text{C}\equiv\text{C(CH}_3\text{)}$, y $\text{-C(H)}_2\text{C}\equiv\text{C(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ entre otros.

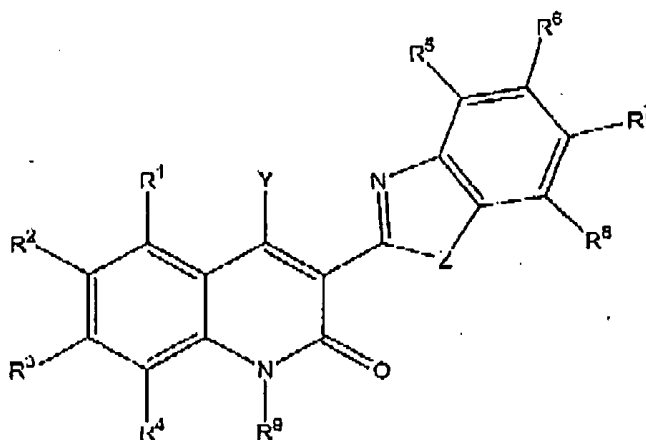
- 5 La expresión "alquinilo sustituido" tiene el mismo significado en relación con los grupos alquinilo no sustituidos que los grupos alquilo sustituidos tienen en relación con los grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alquinilo sustituido incluye los grupos alquinilo en los cuales un átomo no-carbono o no-hidrógeno se une a un triple enlace de carbono con otro carbono y aquellos en los cuales un átomo no-carbono o no-hidrógeno se une a un carbono no involucrado en un triple enlace con otro carbono.
- 10 La expresión "aralquilo no sustituido" se refiere a los grupos alquilo no sustituidos según lo definido anteriormente en los cuales un hidrógeno o carbono unido al grupo alquilo no sustituido se reemplaza con un enlace a un grupo arilo según lo definido anteriormente. Por ejemplo, metil (-CH_3) es un grupo alquilo no sustituido. Si un átomo de hidrógeno del grupo metilo se reemplaza por un enlace con un grupo fenilo, tal como si el carbono del metilo estuviera unido a un carbono del benceno, luego el compuesto es un grupo aralquilo no sustituido (i.e., un grupo bencilo). De esta manera la expresión incluye, pero no se limita a, grupos tales como bencilo, difenilmetilo, y 1-feniletilo ($\text{-CH(C}_6\text{H}_5\text{)(CH}_3\text{)}$) entre otros.
- 15 La expresión "aralquilo sustituido" tiene el mismo significado en relación con los grupos aralquilo no sustituidos, que los grupos arilo sustituidos tienen en relación con los grupos arilo no sustituidos. Sin embargo, un grupo aralquilo sustituido también incluye grupos en los cuales un carbono o hidrógeno unido a la parte alquilo del grupo se reemplaza por un enlace con un átomo de no-carbono o no-hidrógeno. Los ejemplos del grupo aralquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, $\text{-CH}_2\text{C(=O)(C}_6\text{H}_5\text{)}$, y -CH_2 (2-metilfenilo) entre otros.
- 20 La expresión "heterocicliil no sustituido" se refiere a ambos compuestos de anillo aromático y no-aromático incluyendo los compuestos de anillo monocíclico, bicíclico, y policíclico tales como, pero no limitando a, quinuclidil, que contiene 3 o más miembros del anillo de los cuales uno o más es un heteroátomo tal como, pero no limitando a, N, O, y S. Aunque la expresión "heterocicliil no sustituido" incluye anillos heterocíclicos condensados tales como benzimidazolil, no incluye los grupos heterocicliil que tienen otros grupos tales como grupos alquilo o halo unidos a uno de los miembros del anillo
- 25 como compuestos tales como 2-metilbenzimidazolil son grupos heterocicliil sustituidos. Los ejemplos de grupos heterocicliil incluyen, pero no se limitan a: anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitando a pirrolil, pirrolinil, imidazolil, pirazolil, piridil, dihidropiridil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, triazolil (por ejemplo 4H-1,2,4-triazolil, 1H-1,2,3- triazolil, 2H-1,2,3-triazolil etc.), tetrazolil, (por ejemplo 1H-tetrazolil, 2H tetrazolil, etc.); anillos de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitando a, pirrolidinil, imidazolidinil, piperidinil, piperazinil; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitando a, indolil, isoindolil, indolinil, indolizil, benzimidazolil, quinolil, isoquinolil, indazolil, benzotriazolil; anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitando a, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil (por ejemplo 1,2,4- oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, etc.); anillos de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitando a, morfolinil; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolil, benzoxadiazolil, benzoxazinil (por ejemplo 2H-1,4-benzoxazinil etc.); anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitando a, tiazolil, isotiazolil, tiadiazolil (por ejemplo 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, 1,2,5- tiadiazolil, etc.); anillos de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitando a, tiazolodinil; anillos de 3 a 8 miembros insaturados y saturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre tales como, pero no limitando a, tienil, dihidroditiinil, dihidroditiinil, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano; anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitando a, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzotiazinil (por ejemplo 2H-1,4-benzotiazinil, etc.), dihidrobenzotiazinil (por ejemplo 2H-3,4- dihidrobenzotiazinil, etc.), anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen átomos de oxígeno tales como, pero no limitando a furil; anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno tales como benzodioxolil (por ejemplo 1,3-benzodioxoil, etc.); anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen un átomo de oxígeno y 1 a 2 átomos de azufre tales como, pero no limitando a, dihidrooxathiinil; anillos de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 2 átomos de azufre tales como 1,4-oxatiano; anillos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre tales como benzotienil, benzoditiinil; y anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen un átomo de oxígeno y 1 a 2 átomos de oxígeno tales como benzoxathiinil. El grupo heterocicliil también incluye aquellos descritos anteriormente en los cuales uno o más átomos de S en el anillo tienen doble enlace con uno o dos átomos de oxígeno (sulfóxidos y sulfonas). Por ejemplo, los grupos heterocicliil incluyen tetrahidrotiofeno, óxido de tetrahidrotiofeno, y 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno. Los grupos heterocicliil preferidos contienen 5 o 6 miembros del anillo. Los grupos heterocicliil más preferidos incluyen morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiomorfolina, tiomorfolina en los cuales el átomo de S de la tiomorfolina se une a uno o más átomos de O, pirrol, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazol, quinuclidina, tiazol, isoxazol, furano, y tetrahidrofurano.
- 55
- 60 La expresión "heterocicliil sustituido" se refiere a un grupo heterocicliil no sustituido según lo definido anteriormente, en el cual uno de los miembros del anillo se une a un átomo de no-hidrógeno tal como se describe anteriormente en relación

con los grupos alquilo sustituidos y los grupos arilo sustituidos. Los ejemplos, incluyen, pero no se limitan a, 2-metilbenzimidazolil, 5-metilbenzimidazolil, 5-clorobenzotiazolil, 1-metil piperazinil, y 2-cloropiridil entre otros.

- 5 La expresión "heterocicilalquilo no sustituido" se refiere a los grupos alquilo no sustituidos según lo definido anteriormente en los cuales un hidrógeno o carbono único al grupo alquilo no sustituido se reemplaza con un enlace con un grupo heterocicilil según lo definido anteriormente. Por ejemplo, metilo (-CH₃) es un grupo alquilo no sustituido. Si un átomo de hidrógeno del grupo metilo se reemplaza por un enlace con un grupo heterocicilil, tal como si el carbono del metilo estuviera unido al carbono 2 de la piridina (uno de los carbonos unidos al N de la piridina) o los carbonos 3 o 4 de la piridina, luego el compuesto es un grupo heterocicilalquilo no sustituido.
- 10 La expresión "heterocicilalquilo sustituido" tiene el mismo significado en relación con los grupos heterocicilalquilo no sustituidos que, los grupos aralquilo sustituidos tienen en relación con los grupos aralquilo no sustituidos. Sin embargo, un grupo heterocicilalquilo sustituido también incluye grupos en los cuales un átomo de no-hidrógeno se une a un heteroátomo en el grupo heterocicilil del grupo heterocicilalquilo tal como, pero no limitando a, un átomo de nitrógeno en el anillo de la piperidina de un grupo piperidinilalquilo.
- 15 La expresión "alquilaminoalquilo no sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido según lo definido anteriormente en el cual un enlace de carbono o hidrógeno se reemplaza por un enlace con un átomo de nitrógeno que se une con un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo no sustituido según lo definido anteriormente. Por ejemplo, el metilo (-CH₃) es un grupo alquilo no sustituido. Si un átomo de hidrógeno del grupo metilo se reemplaza por un enlace con un átomo de nitrógeno que se une con un átomo de hidrógeno y un grupo etilo, luego el compuesto resultante es -CH₂-N(H)(CH₂CH₃) que es un grupo alquilaminoalquilo no sustituido.
- 20 La expresión "alquilaminoalquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilaminoalquilo no sustituido según lo definido anteriormente excepto donde uno o más enlaces con un átomo de carbono o hidrógeno en uno o ambos de los grupos alquilo se reemplaza por un enlace con un átomo no-carbono o no-hidrógeno, como se describe anteriormente en relación con los grupos alquilo sustituidos excepto que el enlace al átomo de nitrógeno en todos los grupos alquilaminoalquilo, no califica por si mismo todos los grupos alquilaminoalquilo como sustituidos. Sin embargo, los grupos alquilaminoalquilo sustituidos incluyen grupos en los cuales el hidrógeno unido al átomo de nitrógeno del grupo, se reemplaza con un átomo de no-carbono y no-hidrógeno.
- 25 La expresión "dialquilaminoalquilo no sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido según lo definido anteriormente en el cual un enlace de carbono o enlace de hidrógeno, se reemplaza por un enlace con un átomo de nitrógeno que se une a dos otros grupos alquilo no sustituidos similares o diferentes según lo definido anteriormente.
- 30 La expresión "dialquilaminoalquilo sustituido" se refiere a un grupo dialquilaminoalquilo no sustituido según lo definido anteriormente en el cual uno o más enlaces con un átomo de carbono o hidrógeno en uno o más de los grupos alquilo se reemplaza por un enlace con un átomo no-carbono y no-hidrógeno como se describe en relación con los grupos alquilo sustituidos. El enlace con el átomo de nitrógeno en todos los grupos dialquilaminoalquilo no califica por si mismo todos los grupos dialquilaminoalquilo como sustituidos.
- 35 La expresión "heterocicilioxialquilo no sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido según lo definido anteriormente en el cual un enlace de carbono o enlace de hidrógeno se reemplaza por un enlace con un átomo de oxígeno que se une a un grupo heterocicilil no sustituido según lo definido anteriormente.
- 40 La expresión "heterocicilioxialquilo sustituido" se refiere a un grupo heterocicilioxialquilo sustituido según lo definido anteriormente en el cual un enlace con un grupo carbono o hidrógeno del grupo alquilo del grupo heterocicilioxialquilo se une a un átomo no-carbono y no-hidrógeno como se describe anteriormente en relación con los grupos alquilo sustituidos o en los cuales el grupo heterocicilil del grupo heterocicilioxialquilo es un grupo heterocicilil sustituido según lo definido anteriormente.
- 45 La expresión "arilaminoalquilo no sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido según lo definido anteriormente en el cual un enlace de carbono o enlace de hidrógeno se reemplaza por un enlace con un átomo de nitrógeno que se une a al menos un grupo arilo no sustituido según lo definido anteriormente.
- 50 La expresión "arilaminoalquilo sustituido" se refiere a un grupo arilaminoalquilo no sustituido según lo definido anteriormente excepto donde cualquier grupo alquilo del grupo arilaminoalquilo es un grupo alquilo sustituido según lo definido anteriormente o el grupo arilo del grupo arilaminoalquilo es un grupo arilo sustituido excepto que los enlaces con el átomo de nitrógeno en todos los grupos arilaminoalquilo no califica por si mismo todos los grupos arilaminoalquilo como sustituidos. Sin embargo, los grupos arilaminoalquilo sustituidos incluyen grupos en los cuales el hidrógeno unido al átomo de nitrógeno del grupo se reemplaza con un átomo no-carbono y no-hidrógeno.
- 55 La expresión "heterocicilaminoalquilo no sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido según lo definido anteriormente en el cual un enlace de carbono o hidrógeno se reemplaza por un enlace con un átomo de nitrógeno que se une a al menos un grupo heterocicilil no sustituido según lo definido anteriormente.
- La expresión "heterocicilaminoalquilo sustituido" se refiere a los grupos heterocicilaminoalquilo no sustituidos según lo definido anteriormente en los cuales el grupo heterocicilil es un grupo heterocicilil sustituido según lo definido

- 5 anteriormente y/o el grupo alquilo es un grupo alquilo sustituido según lo definido anteriormente. Los enlaces con el átomo de nitrógeno en todos los grupos heterocicilaminoalquilo no califica por si mismo todos los grupos heterocicilaminoalquilo como sustituidos. Sin embargo, los grupos heterocicilaminoalquilo sustituidos incluyen los grupos en los cuales el hidrógeno unido al átomo de nitrógeno del grupo se reemplaza con un átomo no-carbono y no-hidrógeno.
- La expresión "alquilaminoalcoxi no sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido según lo definido anteriormente en el cual un enlace de carbono o hidrógeno se reemplaza por un enlace con un átomo de oxígeno que se une al compuesto original y en el cual otro enlace de carbono o hidrógeno del grupo alquilo no sustituido se une a un átomo de nitrógeno que se une a un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo no sustituido según lo definido anteriormente.
- 10 La expresión "alquilaminoalcoxi sustituido" se refiere a los grupos alquilaminoalcoxi no sustituidos según lo definido anteriormente en los cuales un enlace con un átomo de carbono o hidrógeno del grupo alquilo unido al átomo de oxígeno que se une al compuesto original se reemplaza por uno o más enlaces con un átomo no-carbono y no-hidrógeno, como se discute anteriormente en relación con los grupos alquilo sustituidos y/o si el hidrógeno unido al grupo amino se une a un átomo no-carbono y no-hidrógeno y/o si el grupo alquilo unido al nitrógeno de la amina se une a un átomo no-carbono y no-hidrógeno, como se describe anteriormente en relación con los grupos alquilo sustituidos.
- 15 La presencia de la amina y funcionalidad alcoxi en todos los grupos alquilaminoalcoxi no califica por si mismo todos los citados grupos como grupos alquilaminoalcoxi sustituidos.
- La expresión "dialquilaminoalcoxi no sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido según lo definido anteriormente en el cual un enlace de carbono o hidrógeno se reemplaza por un enlace con un átomo de oxígeno que se une al compuesto original y en el cual otro enlace de carbono o hidrógeno del grupo alquilo no sustituido se une a un átomo de nitrógeno que se une con dos otros grupos alquilo no sustituidos similares o diferentes según lo definido anteriormente.
- 20 La expresión "dialquilaminoalcoxi sustituido" se refiere a un grupo dialquilaminoalcoxi no sustituido según lo definido anteriormente en la cual un enlace con un átomo de carbono o hidrógeno del grupo alquilo unido al átomo de oxígeno que se une al compuesto original se reemplaza por uno o más enlaces con un átomo no-carbono y no-hidrógeno como se discute anteriormente en relación con los grupos alquilo sustituidos y/o si uno o más de los grupos alquilo unido al nitrógeno de la amina se une a un átomo no-carbono y no-hidrógeno como se describe anteriormente en relación con los grupos alquilo sustituidos. La presencia de la funcionalidad de la amina y alcoxi en todos los grupos dialquilaminoalcoxi no califica por si mismo todos los citados grupos como grupos dialquilaminoalcoxi sustituidos.
- 25 La expresión "heterociciloxi no sustituido" se refiere a un grupo hidroxilo (-OH) en el cual el enlace con el átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace con un átomo del anillo de un grupo de otro modo heterocicil no sustituido, según lo definido anteriormente.
- La expresión "heterociciloxi sustituido" se refiere a un grupo hidroxilo (-OH), en el cual el enlace con el átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace con un átomo del anillo de un grupo de otro modo heterocicil sustituido, según lo definido anteriormente.
- 30 El término "protegido" en relación con los grupos hidroxilo, grupos amina, y grupos sulfidrilo se refiere a las formas de estas funcionalidades que se protegen de una reacción indeseable con un grupo protector conocido por aquellos de habilidad en el oficio tales como aquellos enunciados en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999) que se pueden adicionar o eliminar utilizando los procedimientos enunciados en este. Los ejemplos de grupos hidroxilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, silil éteres tales como aquellos obtenidos por la reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo tal como, pero no limitando a, t-butildimetil-clorosilano, trimetilclorosilano, triisopropilclorosilano, trietilclorosilano; metil y etil éteres sustituidos tales como, pero no limitando a metoximetil éter, metiltiometil éter, benziloximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, tetrahidropiranoil éteres, 1-etoxietil éter, alil éter, bencilo éter; ésteres tales como, pero no limitando a, benzoilformato, formato, acetato, tricloroacetato, y trifluoroacetato. Los ejemplos de grupos amina protegidos incluyen, pero no se limitan a, amidas tales como, formamida, acetamida, trifluoroacetamida, y benzamida; imidas, tales como ftalimida, y ditiosuccinimida; y otros. Los ejemplos de grupos sulfidrilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, tioeteres tales como S-bencilo tioeter, y S-4-picolil tioeter; derivados S-metilo sustituidos tales como hemitio, ditio y aminotio acetales; y otros.
- 35 Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico, o aminoácido básico o ácido. Como sales de bases inorgánicas, la invención incluye, por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio o potasio; metales de tierras alcalinas tales como calcio y magnesio o aluminio; y amoníaco. Como sales de bases orgánicas, la invención incluye, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina. Como sales de ácidos inorgánicos, la presente invención incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. Como sales de ácidos orgánicos, la presente invención incluye, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico. Como sales de aminoácidos básicos, la presente invención incluye, por ejemplo, arginina, lisina y ornitina. Los aminoácidos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido aspártico y ácido glutámico.

Generalmente, la invención proporciona compuestos incluyendo los que tienen la estructura I. La invención también proporciona los tautómeros de los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los tautómeros. La estructura I tiene la siguiente fórmula:



I

5 Los compuestos preferidos que tienen la estructura I son los siguientes.

En un aspecto de la invención:

Y se selecciona del grupo que consiste de OH, SH, grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos $-OR^{10}$, grupos $-C(=O)-R^{11}$, grupos $NR^{12}R^{13}$, $-CN$, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos aralquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, arilo sustituido o grupos aminoalquilo no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociciloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

Z se selecciona del grupo que consiste de O, S, y grupos NR^{14} ;

R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de los grupos H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, OR^{15} , grupos $NR^{16}R^{17}$, grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios, y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos $-C(=O)^{18}$;

R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, grupos $-OR^{19}$, grupos $NR^{20}R^{21}$, $-SII$, grupos $-SR^{22}$, grupos $-S(=O)R^{23}$, grupo $-S(=O)2R^{24}$, $-CN$, grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios, y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos $-C(O)R^{25}$, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociciloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R^9 y R^{14} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, $-OH$, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, $-NH_2$, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo) amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo

sustituídos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, y grupos -C(=O)-arilo;

5 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste de los grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, -C(=O)NH₂, grupos C(=C)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), -NH₂, grupos -NH(alquilo), -grupos NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -N(arilo)₂, grupos -C(=O)NH(heterociclil), grupos C(=O)N(heterociclil)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(heterociclil), y grupos -C(=O)N(arilo)(heterociclil);

10 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste de 11, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos -NH(heterociclil), grupos -N(heterociclil)₂, grupos -N(alquilo)(heterociclil), y grupos arilo sustituidos y no sustituidos;

15 R¹² se selecciona del grupo que consiste de H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

20 R¹³ se selecciona del grupo que consiste de H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos heterocicilalquilo sustituido y no sustituido, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)-heterociclil. grupos-C(=O)-O heterociclil, grupos -C(=O)NH(heterociclil), grupos -C(=O)-N(heterociclil)₂, grupos -C(=O)-N(alquilo)(heterociclil), grupos -C(=O)N(arilo)(heterociclil), grupos heterocicilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcóxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociciloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

30 R¹⁵ y R¹⁹ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de los grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos -C(=O)H, C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, -C(O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, heterocicilaminoalquilo sustituido y no sustituido, diheterocicilaminoalquilo sustituido y no sustituido, (heterociclil)(alquilo)aminoalquilo sustituido y no sustituido, (heterociclil)(arilo)aminoalquilo sustituido y no sustituido, grupos alcóxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociciloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R¹⁶ y R²⁰ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos;

45 R¹⁷ y R²¹ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos y no sustituidos, C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O arilo, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos C(=O)-heterociclil, grupos -C(=O)O-heterociclil, grupos -C(=O)NH(heterociclil), grupos -C(=O)-N(heterociclil)₂, grupos -C(=O)-N(alquilo)(heterociclil), grupos -C(=O)-N(arilo)(heterociclil), grupos heterocicilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcóxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociciloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

55 R¹⁸, R²³, R²⁴, y R²⁵ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -NH(heterociclil), grupos -N(heterociclil)(alquilo), grupos -N(heterociclil)(arilo), grupos -N(heterociclil)₂, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos,

grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos -N(alquilo)OH, grupos -N(arilo)OH, grupos -N(alquilo)O-alquilo, grupos -N(arilo)O-alquilo, grupos -N(alquilo)O-arilo, y grupos -N(arilo)O-arilo; y

5 R^{22} se selecciona del grupo que consiste de los grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos;

y además en donde al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , o R^8 se selecciona del grupo que consiste de los grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil saturados sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliiloxialquilo sustituidos y no sustituidos; grupos -OR¹⁹ en donde R¹⁹ se selecciona del grupo que consiste de los grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diheterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (heterocicliil)(alquilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (heterocicliil)(arilo) amino alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliiloxialquilo sustituidos y no sustituidos; grupos -NR²⁰R²¹ en donde R²⁰ se selecciona del grupo que consiste de los grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos; grupos NR²⁰R²¹ en donde R²¹ se selecciona del grupo que consiste de los grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliiloxialquilo sustituidos y no sustituidos; y grupos -C(=O)R²⁵ en donde R²⁵ se selecciona del grupo que consiste de H, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos N(arilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -NH(heterocicliil), grupos N(heterocicliil)(alquilo), grupos -N(heterocicliil)(arilo), grupos -N(heterocicliil)₂, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos.

Otros compuestos preferidos incluyen aquellos donde Y se selecciona de -N(CH₃)₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, grupos -NH(arilo), grupos -N(arilo)₂, -NHNH₂, -NHN(CH₃)₂, -N(CH₃)NH(CH₃), grupos -NH(CH₂)_mNH₂, grupos -NH(CH₂)_mNH(alquilo), grupos -NH(CH₂)_mN(alquilo)₂, grupos -N(alquilo)(CH₂)_mNH₂, grupos -N(alquilo)(CH₂)_m-NH(alquilo), grupos -N(alquilo)(CH₂)_mN(alquilo)₂, grupos -NH(CH₂)_n(heterocicliil), grupos -N(alquilo)[(CH₂)_n(heterocicliil)], grupos -NH(CH₃)mOH, grupos -NH(CH₂)mOCH₃, -NHCH₂CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -NH(2-aminociclohexil), -NH(ciclohexil), -NHCCCH₃, -NH(N-morfolinil), -NH(quinuclidil), especialmente -NH(quinuclid-3-il), o grupos donde R¹² y R¹³ se unen para formar un anillo que contiene N sustituido o no sustituido saturado de 5 o 6 miembros, donde m es un número entero que oscila de 2 a 4 tales como 2, 3, o 4 y n es un número entero que oscila de 0 a 3 tal como 0, 1, 2, o 3.

45 Más compuestos preferidos también incluyen aquellos en los cuales Y se selecciona de -NH(5-benzimidazolil), -NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, -NH(CH₂)₂OH, -NH(CH₂)(4-imidazolil), -NH(CH₂)(3-imidazolil), -NH(CH₂)(4-piridil), -NH(CH₂)(2-piridil), -NH(CH₂)(3-piridil), -NH(CH₂)(2-tetrahydrofuranil), -NH(CH₂)(4-piperidinil), -NH(CH₂)(3-piperidinil), -NH(CH₂)₂[2-(N-metilpirrolidinil)], -NH(CH₂)₂(2-pirrolidinil), -NH(CH₂)[2-(N-metilpirrolidinil)], -NH(CH₂)(2-pirrolidinil), -NH(3-piperidinil), o -NH(3-pirrolidinil).

50 Los compuestos preferidos incluyen aquellos compuestos donde R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, y R⁸ son todos H. Otros compuestos preferidos incluyen aquellos donde R¹ se selecciona de H, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliilalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliiloxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo, heterocicliil-, o aril-amino alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo o aril-aminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos diarilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos. Incluso otros compuestos incluyen aquellos en los cuales R¹ se selecciona de F, Cl, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliilalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo, heterocicliil-, o aril-amino alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos

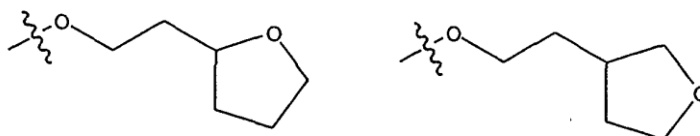
5 (alquilo)(arilo)aminoalcoxi sustituidos o no sustituidos. Ejemplos particulares incluyen: $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{N-morfolinil})$, $-\text{N-morfolinil}$, $-\text{N-cis-dialquilmorfolinil}$, $-\text{N-(4-alquilo) piperazinil}$, grupos $-\text{OCH}_2\text{CH}_2 \text{N(alquilo)}_2$, grupos $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH(alquilo)}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, grupos $-\text{OCH}_2\text{CH}_2 \text{NH(arilo)}$, $-\text{grupos } \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(arilo)}_2$, grupos $-\text{OCH}_2\text{CH}_2 \text{N(alquilo)(arilo)}$, grupos alcoxi, grupos $-\text{O(4-piperidinil)}$, $-\text{O[4-(1-alquilo)piperidinil]}$, grupos $-\text{O[3-(1-alquilo)piperidinil]}$, grupos $\text{O[3-quinuclidinil]}$, $-\text{OCH}_2(2\text{-piridil})$, $-\text{OCH}_2(4\text{-piridil})$, $-\text{O(3-pirrolidinil)}$, o $-\text{O [3-(1-alquilo)pirrolidinil]}$.

10 Incluso otros compuestos preferidos incluyen aquellos en los cuales R^2 se selecciona de F, Cl, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, N-morfolinil , $-\text{N-cis-dialquilmorfolinil}$, $-\text{N-(4-alquilo)piperazinil}$, o $-\text{OCH}_2(2\text{-piridil})$. Otros compuestos preferidos incluyen aquellos donde R^2 se selecciona de H, F, Cl, $-\text{NO}_2$, grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos. Aún otros compuestos preferidos incluyen aquellos donde R^2 se selecciona de F, Cl, $-\text{NO}_2$, grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclil sustituidos o no sustituidos, alquilo sustituido o no sustituido, grupos heterociclil-, y aril-aminoalquilo, dialquil-sustituidos o no sustituidos y grupos diarilaminoalquilo, grupos alquil arilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo y aril-aminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, grupos dialquil- y diaril-aminoalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos alquilarilaminoalcoxi sustituidos o no sustituidos.

15 Incluso otros compuestos preferidos incluyen aquellos donde R^6 es un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. En otros compuestos preferidos, R^7 es un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. Incluso otros compuestos preferidos son aquellos en los cuales R^6 o R^7 es un grupo OR^{19} y R^{19} es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heterociclil, o un grupo heterociclilalquilo.

20 En incluso otros compuestos preferidos, R^6 o R^7 es un grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclil})$ y q es 0, 1, 2, 3, o 4, más preferiblemente donde el grupo heterociclil del grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclil})$ es un heterociclo seleccionado de morfolina sustituida o no sustituida, piperazina sustituida o no sustituida, piperidina sustituida o no sustituida, pirrolidina sustituida o no sustituida, pirrol sustituido o no sustituido, imidazol sustituido o no sustituido, pirazol sustituido o no sustituido, 1,2,3-triazol sustituido o no sustituido, 1,2,4-triazol sustituido o no sustituido, tetrazol sustituido o no sustituido, tiomorfolina sustituida o no sustituida, homopiperazina sustituida o no sustituida, oxazolindin-2-ona sustituido o no sustituido, pirrolidin-2-ona sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida, oxazol sustituido o no sustituido, isoxazol sustituido o no sustituido, tiazol sustituido o no sustituido, isotiazol sustituido o no sustituido, furano sustituido o no sustituido, tiofeno sustituido o no sustituido, tetrahydrofurano sustituido o no sustituido, tetrahydrotiofeno sustituido o no sustituido, benzimidazol sustituido o no sustituido, benzoxazol sustituido o no sustituido, o benzotiazol sustituido o no sustituido.

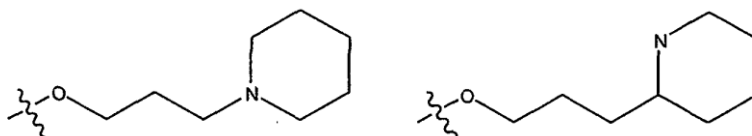
30 En los grupos que incluyen los grupos heterociclil, el heterociclil se puede unir de diferentes maneras. Por ejemplo, en los grupos $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclil})$, el grupo heterociclil se puede unir a un carbono del metileno del grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q$ del $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclil})$ a través de diversos miembros del anillo. Por medio del ejemplo no-limitante, donde q es 1 y el grupo heterociclil es el tetrahydrofurano, el grupo se podría representar por la fórmula $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{tetrahydrofuranil})$ que corresponde a las siguientes dos estructuras:



III

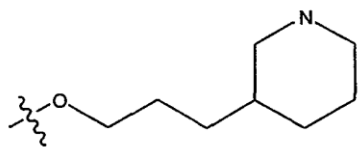
IV

35 donde la estructura III, representa el grupo que se puede denominar como el grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(2\text{-tetrahydrofuranil})$ y la estructura IV representa el grupo que se puede denominar como el grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(3\text{-tetrahydrofuranil})$. Cuando el grupo heterociclil es un heterociclo que contiene N, tal como, pero no limitando a piperidina, piperazina, morfolina, o pirrolidina, el heterociclo se puede unir al carbono del metileno a través de un átomo del anillo del carbono o a través de un átomo de nitrógeno en el anillo del heterociclo que contiene el N. Ambos se prefieren. Cuando el grupo heterociclil es una piperidina y q es 2 para los grupos $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterociclil})$, las siguientes estructuras son posibles y se prefieren:

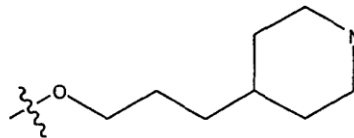


V

VI

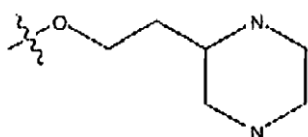


VII

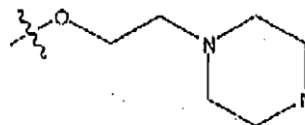


VIII

5 La estructura V es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(\text{N-piperidinil})$ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(1\text{-piperidinil})$. La estructura VI es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(2\text{-piperidinil})$. La estructura VII es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(3\text{-piperidinil})$. La estructura VIII es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_3(4\text{-piperidinil})$. Cuando el grupo heterocíclico es una piperazina y q es 1 para los grupos $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterocíclico})$, las siguientes estructuras son posibles y se prefieren:

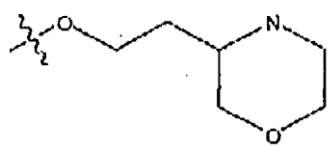


IX

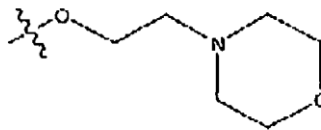


X

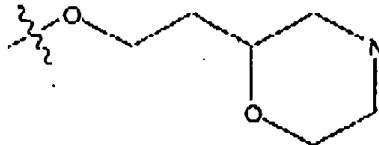
La estructura IX es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-piperazinil})$, y la estructura X es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(1\text{-piperazinil})$ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-piperazinil})$. Cuando el grupo heterocíclico es una morfolina y q es 1 para un grupo $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{heterocíclico})$, las siguientes estructuras son posibles y se prefieren:



XI



XII



XIII

10

15

La estructura XI es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(3\text{-morfolinil})$, la estructura XII es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(4\text{-morfolinil})$ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-morfolinil})$, y la estructura XIII es un ejemplo de un grupo $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-morfolinil})$. Se observará que, cuando el grupo es una pirrolidina, y q es 1, las estructuras disponibles incluyen $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(1\text{-pirrolidinil})$ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{N-pirrolidinil})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(2\text{-pirrolidinil})$, y $-\text{O}(\text{CH}_2)_2(3\text{-pirrolidinil})$.

20

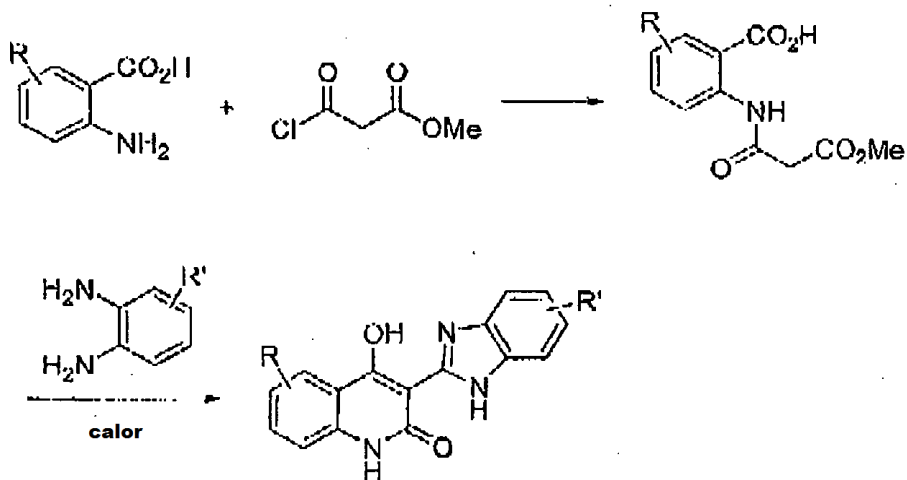
Incluso otros compuestos preferidos incluyen aquellos donde al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 es un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, más específicamente un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que comprende al menos un átomo de O o N, incluso más particularmente un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido seleccionado de morfolina, piperazina, piperidina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pirrolidina, pirazol, pirrol, tiomorfolina, tiomorfolina en el cual, el átomo de S del grupo tiomorfolina se une a uno o más átomos de O, homopiperazina, benzimidazol, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, tiofeno, furano, pirano, tetrahidrotiofeno, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, o piridina.

25

Otros compuestos preferidos incluyen aquellos en los cuales al menos uno de R^{19} o R^{21} se selecciona de grupos aminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo, o grupos heterocíclicoalquilo sustituidos o no sustituidos, incluyendo: los grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}_3$, grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}(\text{alquilo})$, grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}(\text{arilo})$, grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{alquilo})_2$, grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{arilo})_2$, grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{alquilo})(\text{arilo})$, o grupos $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{heterocíclico})$, en donde p es un número entero que oscila de 0 a 4 y el grupo heterocíclico del grupo $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{heterocíclico})$ es un heterociclo que contiene N seleccionado de morfolina sustituida o no sustituida, pirrolidina sustituida o no sustituida, piperazina sustituida o no sustituida, piperidina sustituida o no sustituida, pirrol sustituido o no sustituido, imidazol sustituido o no sustituido, pirazol sustituido o no sustituido, 1,2,3-triazol sustituido o no sustituido, 1,2,4-triazol sustituido o no sustituido,

30

- 5 tetrazol sustituido o no sustituido, tiomorfolina sustituida o no sustituida, homopiperazina sustituida o no sustituida, oxazolidin-2-ona sustituido o no sustituido, pirrolidin-2-ona sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida, oxazol sustituido o no sustituido, isoxazol sustituido o no sustituido, tiazol sustituido o no sustituido, isotiazol sustituido o no sustituido, benzimidazol sustituido o no sustituido, benzoxazol sustituido o no sustituido, o benzotiazol sustituido o no sustituido.
- 10 Incluso otros compuestos preferidos incluyen aquellos en los cuales R^{25} se selecciona de grupos arilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, $-NH_2$, grupos $-NH(\text{alquilo})$, grupos $-N(\text{alquilo})_2$, grupos $-NH(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{arilo})_2$, grupos $-N(\text{alquilo})(\text{arilo})$, grupos $-NH(\text{heterocicliil})$, grupos $-N(\text{heterocicliil})(\text{alquilo})$, grupos $-N(\text{heterocicliil})(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{heterocicliil})_2$, o heterociclos que contienen N. En dichos compuestos, los heterociclos que contienen N, se unen al carbono del carbonil del grupo $-C(=O)-R^{25}$ a través de, ya sea un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono en los anillos de los heterociclos que contienen N. En dichos compuestos más preferidos que se proporcionan, el heterociclo que contiene N del grupo R^{25} se selecciona de morfolina sustituida o no sustituida, pirrolidina sustituida o no sustituida, piperazina sustituida o no sustituida, piperidina sustituida o no sustituida, pirrol sustituido o no sustituido, imidazol sustituido o no sustituido, pirazol sustituido o no sustituido, 1,2,3-triazol sustituido o no sustituido, 1,2,4-triazol sustituido o no sustituido, tetrazol sustituido o no sustituido, tiomorfolina sustituida o no sustituida, homopiperazina sustituida o no sustituida, oxazolidin-2-ona sustituida o no sustituida, pirrolidin-2-ona sustituida o no sustituida, piridina sustituida o no sustituida, oxazol sustituido o no sustituido, isoxazol sustituido o no sustituido, tiazol sustituido o no sustituido, isotiazol sustituido o no sustituido, benzimidazol sustituido o no sustituido, benzoxazol sustituido o no sustituido, o benzotiazol sustituido o no sustituido.
- 15
- 20 Los compuestos preferidos también son aquellos donde R^9 es un H.
- Los compuestos preferidos incluyen aquellos donde R^1 es un grupo $-OR^{15}$ y R^{15} se selecciona de grupos heterociclilalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos o no sustituidos, grupos heterociclilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos diheterociclilaminoalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos (heterocicliil)(alquilo)aminoalquilo sustituidos o no sustituidos, o grupos (heterocicliil)(arilo)aminoalquilo sustituidos o no sustituidos.
- 25
- 30 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en combinación con un fármaco anti-cáncer seleccionado de 5-FU o CPT-11. El compuesto de fórmula I puede ser seleccionado de los aspectos anteriores.
- La invención también proporciona medicamentos que incluyen un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero en el tratamiento del cáncer y un fármaco anti-cáncer seleccionado de 5-FU o CPT-11. La invención además proporciona el uso de dichos medicamentos. El compuesto de fórmula I puede ser seleccionado de cualquiera de los cuatro grupos o modalidades de los grupos.
- 35
- Los compuestos de la estructura I, se sintetizan fácilmente a partir de las moléculas iniciales simples como se muestra en los siguientes Ejemplos. Los compuestos de estructura I, generalmente se pueden preparar utilizando benceno sustituido con los grupos nitrilo o el ácido carboxílico además de otros grupos opcionales.
- 40 Los compuestos de la estructura I, se pueden sintetizar a partir de moléculas iniciales simples como se muestra en los Esquemas 1-4 y ejemplificados en los Ejemplos. Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de estructura I generalmente se pueden preparar utilizando compuestos aromáticos sustituidos con grupos aminas y ácido carboxílico.

Esquema 1

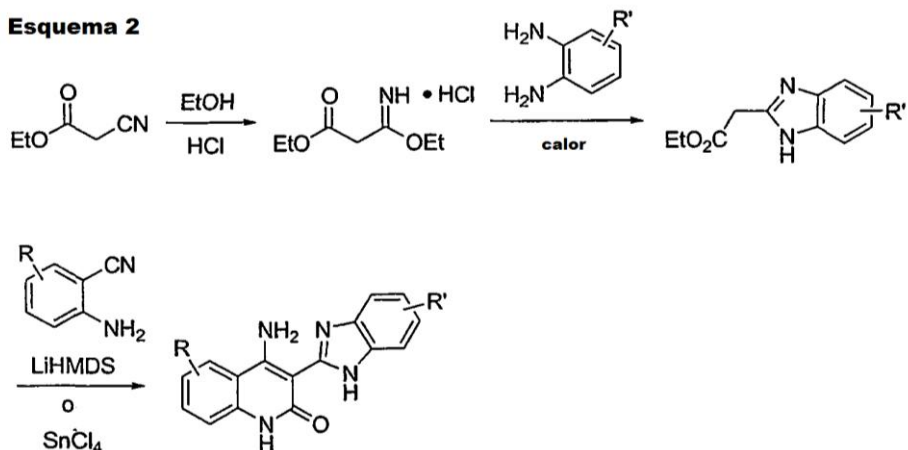
5

Como se muestra en el Esquema 1, un compuesto aromático sustituido tal como un ácido 2-amino-benzoico sustituido o no sustituido se puede hacer reaccionar con un haluro acil tal como metilo 2-(clorocarbonil)acetato para producir una amida que reaccionará con un 1,2-diaminobenceno sustituido o no sustituido. El producto resultante es un compuesto 4-hidroxi-sustituido de la estructura I. Alguien de habilidad en el oficio reconocerá que el procedimiento enunciado en el Esquema 1, se puede modificar para producir diversos compuestos.

10

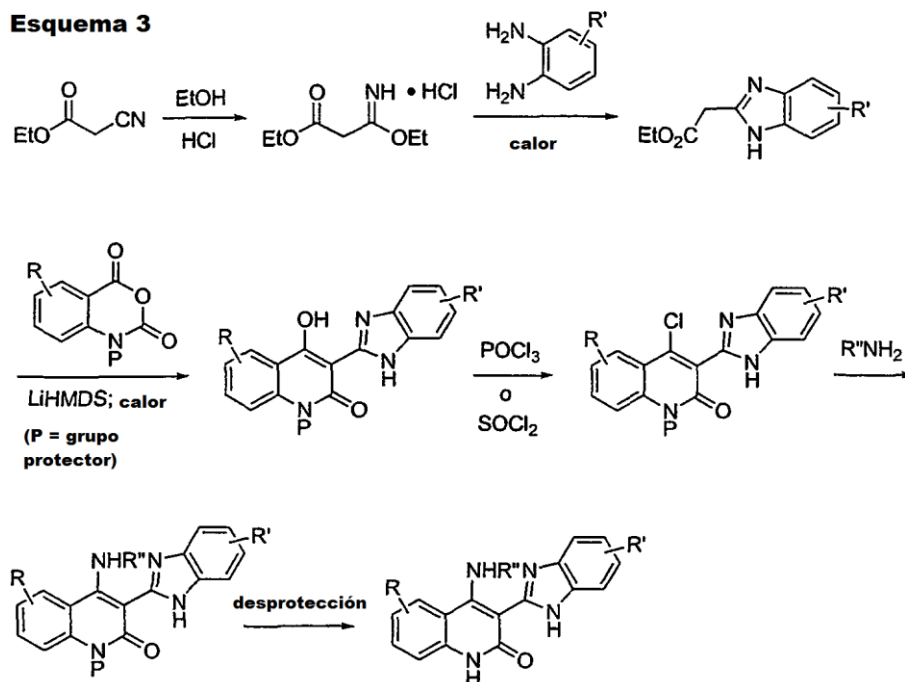
Un método para preparar los compuestos 4-amino sustituidos de estructura I, se muestra en el Esquema 2. Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos aromáticos sustituidos con grupos amina y nitrilo se pueden utilizar para sintetizar los compuestos 4-amino sustituidos de estructura I. Un compuesto tal como etil 2-cianoacetato se puede hacer reaccionar con el etanol para producir el etil 3-etoxi-3-iminopropanoato clorhidrato. La posterior reacción con una 1,2-fenilenediamina sustituida o no sustituida proporciona el etil 2-benzimidazol-2-ilacetato sustituido o no sustituido. La reacción de un etil 2-benzimidazol-2-ilacetato sustituido o no sustituido con un compuesto aromático que tiene un grupo amina y nitrilo tal como 2-aminobenzonitrilo sustituido o no sustituido con una base tal como litio bis(trimetilsilil)amida o un ácido Lewis tal como tetracloruro de estaño proporciona el compuesto sustituido el 4-amino sustituido o no sustituido de la estructura I.

15

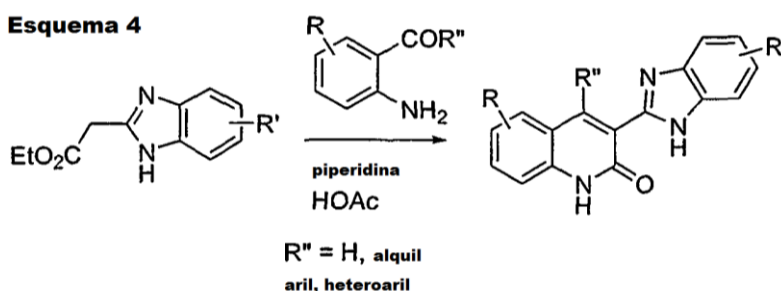
Esquema 2

20

El Esquema 3 ilustra una ruta sintética general que permite la síntesis de los compuestos 4-dialquilamino y 4-alquilamino de estructura I. Una inspección del Esquema 3, muestra que los compuestos 4-hidroxi sustituidos de estructura I, se pueden convertir en el derivado 4-cloro por la reacción con oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo. El derivado 4-cloro luego se puede hacer reaccionar con una alquilamina o dialquilamina para producir el derivado correspondiente 4-alquilamino o 4-dialquilamino. La desprotección proporciona los compuestos finales 4-alquilamino o 4-dialquilamino de estructura I. Otros grupos que se puede hacer reaccionar con el derivado 4-cloro de esta manera incluyen, pero no se limitan a, ROH, RSH, y CuCN.

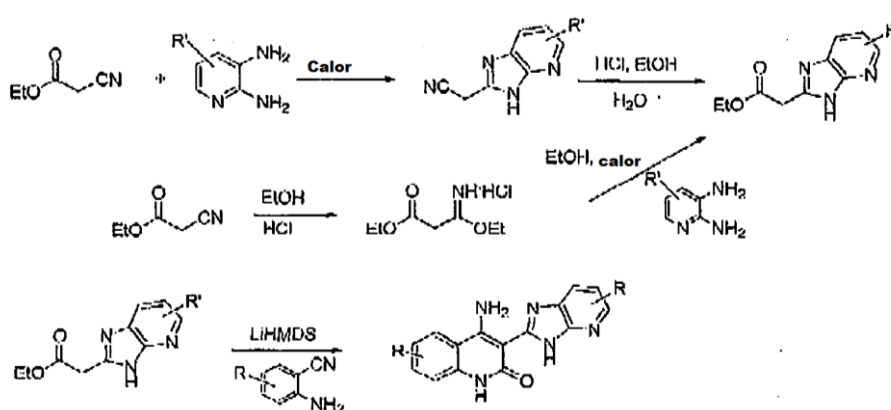
Esquema 3

Como se muestra en el Esquema 4, la síntesis de los compuestos de estructura I que tienen un H, grupo alquilo, grupo arilo, o grupo heterocíclico en la posición 4 se puede lograr utilizando un 2-benzimidazol-2-ilacetato sustituido o no sustituido preparado como se muestra en los Esquemas 2 y 3.

Esquema 4

5

Las diaminas heteroaromáticas se pueden utilizar como precursores de los compuestos de estructura II. La síntesis de los compuestos de estructura II donde Y = NH₂ se representa en el Esquema 5.

Esquema comparativo 5

10

Un compuesto tal como etil cianoacetato, se puede condensar con un heterociclo sustituido o no sustituido que contiene dos grupos amino orto tales como 1,2-diaminopiridina sustituida o no sustituida para obtener un 2-imidazo[5,4-b]piridin-2-ilacetato sustituido o no sustituido, que posteriormente puede ser hidrolizado en medio ácido para

proporcionar un etil 2-imidazolo[5,4-b]piridin-2-ilacetato sustituido o no sustituido. Como una ruta alterna, un etil 2-imidazolo[5,4-b]piridin-2-ilacetato sustituido o no sustituido se puede obtener a partir de un compuesto tal como la sal clorhidrato del 3-etoxi-3-iminopropanoato y una 1,2-diaminopiridina sustituida o no sustituida. La reacción de un etil 2-imidazolo[5,4-b]piridin-2-ilacetato sustituido o no sustituido con un compuesto aromático que tiene un grupo amina y nitrilo tal como 2-aminobenzonitrilo sustituido o no sustituido con una base tal como litio bis(trimetilsilil)amida, proporciona el compuesto sustituido o no sustituido de estructura II.

La presente invención también proporciona las composiciones que se pueden preparar mediante la mezcla de uno o más compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables o tautómeros de estas, con portadores, excipientes, aglutinantes, diluentes farmacéuticamente aceptables o similares, para tratar o mejorar una variedad de trastornos relacionados con la actividad de VEGF-RTK, más particularmente angiogénesis asociadas con cáncer. Una dosis terapéuticamente efectiva además se refiere a aquella cantidad de uno o más compuestos de la presente invención suficiente para dar lugar a la mejora de los síntomas del trastorno. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar por métodos bien conocidos en el oficio tales como procesos convencionales de granulado, mezcla, disolución, encapsulado, liofilización, emulsificación o levigación, entre otros. Las composiciones pueden estar en la forma de, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones. Las composiciones instantáneas se pueden formular por diversas rutas de administración, por ejemplo, por administración oral, por administración transmucosa, por administración rectal, o administración subcutánea así como por inyección intratecal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular o intraventricular. El compuesto o compuestos de la presente invención, también se pueden administrar de una manera local en vez de una manera sistémica, tal como inyección como una formulación de liberación controlada. Las siguientes formas de dosificación se dan a modo de ejemplo y no deben interpretarse como limitantes de la presente invención.

Para una administración oral, bucal, y sublingual, polvos, suspensiones, gránulos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cápsulas de gelatina, y comprimidos oblongos son aceptables como formas de dosificación sólidas. Estas se pueden preparar, por ejemplo, mediante la mezcla de uno o más compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables o los tautómeros de estas, con al menos un aditivo o excipiente tal como un almidón u otro aditivo. Los aditivos o excipientes apropiados son sacarosa, lactosa, azúcar celulosa, manitol, maltitol, dextran, sorbitol, almidón, agar, alginatos, quitinas, chitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros sintéticos o semi-sintéticos o glicéridos, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, y/o polivinilpirrolidona. Opcionalmente, las formas de dosificación oral pueden contener otros ingredientes para ayudar en la administración, tal como un diluyente inactivo, o lubricantes tales como magnesio estearato, o conservantes tales como parabeno o ácido sorbico, o anti-oxidantes tales como ácido ascórbico, tocoferol o cisteína, un agente desintegrante, aglutinantes, espesantes, soluciones reguladoras, edulcorantes, agentes saborizantes o agentes aromatizantes. Adicionalmente, se pueden adicionar colorantes o pigmentos para la identificación. Los comprimidos y píldoras además se pueden tratar con apropiados materiales de recubrimiento conocidos en el oficio.

Formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden estar en la forma de emulsiones, jarabes, elixires, suspensiones, lechadas y soluciones farmacéuticamente aceptables, que pueden contener un diluyente inactivo, tal como agua. Las formulaciones farmacéuticas se pueden preparar como suspensiones o soluciones líquidas utilizando un líquido estéril, tal como, pero no limitando a, un aceite, agua, un alcohol, y combinaciones de estos. Los agentes tensoactivos farmacéuticamente apropiados, agentes de suspensión, agentes de emulsificación, se pueden adicionar para administración oral o parenteral.

Como se señaló anteriormente, las suspensiones pueden incluir aceites. Tales aceites incluyen, pero no se limitan a, aceite de maní, aceite de ajonjolí, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva. La preparación de la suspensión también puede contener ésteres de ácidos grasos tales como etil oleato, isopropil miristato, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones de suspensión pueden incluir alcoholes, tales como, pero no limitando a, etanol, alcohol isopropílico, hexadecil alcohol, glicerol y propileno glicol. Éteres, tales como pero no limitando a, poli(etilenoglicol), hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral y vaselina; y agua también se pueden utilizar en formulaciones de suspensión.

Para la administración nasal, las formulaciones farmacéuticas pueden ser un atomizador o aerosol que contiene y solventes apropiados y opcionalmente otros compuestos tales como, pero no limitando a, estabilizadores, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores de pH, agentes tensoactivos, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de estos. Un propulsor para una formulación en aerosol puede incluir aire comprimido, nitrógeno, dióxido de carbono, o un solvente de ebullición bajo basado en hidrocarburos. El compuesto o compuestos de la presente invención se entregan convenientemente en la forma de una presentación del atomizador en aerosol a partir de un nebulizador o similares.

Las formas de dosificación inyectables generalmente incluyen suspensiones acuosas o suspensiones oleosas que se pueden preparar utilizando un dispersante apropiado o agente de humectación y un agente de suspensión. Las formas inyectables pueden estar en fase de solución o en la forma de una suspensión, que se prepara con un solvente o diluyente. Los solventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, solución de Ringer, o una solución salina acuosa isotónica. De manera alterna, aceites estériles se pueden emplear como solventes o agentes de suspensión.

Preferiblemente, el aceite o ácido graso es no-volátil, incluyendo aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono-, di- o tri-glicéridos.

5 Para una inyección, la formulación farmacéutica puede ser un polvo apropiado para la reconstitución con una solución apropiada como se describe anteriormente. Los ejemplos de estos incluyen, pero no se limitan a, polvos liofilizados, secados con rotavapor o secados por atomización, polvos amorfos, gránulos, precipitados, o particulados. Para la inyección, las formulaciones opcionalmente pueden contener estabilizadores, modificadores de pH, agentes tensoactivos, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección tal como mediante inyección en bolo o infusión continua. Una forma de dosificación por unidad para la inyección puede ser en ampollas o en contenedores multi-dosis.

10 Para la administración rectal, las formulaciones farmacéuticas pueden estar en la forma de un supositorio, un ungüento, un enema, un comprimido o una crema para la liberación del compuesto en los intestinos, flexión sigmoide y/o recto. Los supositorios rectales se preparan mediante la mezcla de uno o más compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables o los tautómeros del compuesto, con vehículos aceptables, por ejemplo, mantequilla de cacao o polietileno glicol, que está presente en una fase sólida a temperaturas de almacenamiento normales, y presente en una fase líquida a las temperaturas apropiadas para liberar un fármaco dentro del cuerpo, tal como en el recto. También se pueden emplear aceites en la preparación de formulaciones del tipo de gelatina suave y supositorios. Agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, y glicerol se pueden emplear en la preparación de formulaciones en suspensión, las cuales también pueden contener agentes de suspensión tales como pectinas, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa o carboximetil celulosa, así como soluciones reguladoras y conservantes.

Además aquellas formas de dosificación representativas descritas anteriormente, excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables generalmente se conocen por aquellos de habilidad en el oficio y de esta manera se incluyen en la presente invención. Dichos excipientes y portadores se describen, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991).

25 Las formulaciones de la invención se pueden designar para ser de corta duración, liberación rápida, acción liberada, y liberación controlada como se describe a continuación. De esta manera, las formulaciones farmacéuticas también se pueden formular para liberación controlada o para liberación lenta.

30 Las composiciones instantáneas también pueden comprender, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o pueden ser administradas en una forma de liberación prolongada, para proporcionar un almacenamiento prolongado y/de efecto de entrega. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas se pueden comprimir en pellets o cilindros e implantar vía intramuscular o subcutánea como inyecciones de depósito o como implantes tales como stents. Tales implantes pueden emplear materiales inertes conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables.

35 Las dosificaciones específicas se pueden ajustar dependiendo de las condiciones de enfermedad, la edad, peso corporal, condiciones generales de salud, sexo, y dieta del sujeto, intervalos de dosis, rutas de administración, velocidad de excreción, y combinaciones de fármacos. Cualquiera de las formas de dosificación citadas anteriormente que contienen cantidades efectivas se encuentra dentro de los límites de la experimentación de rutina y de estos, también dentro del alcance de la presente invención.

40 Una dosis terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo de la ruta de administración y forma de dosificación. El compuesto o compuestos de la presente invención preferidos es una formulación que muestra un índice terapéutico alto. El índice terapéutico es la relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos que se pueden expresar como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. La LD₅₀ es la dosis letal al 50% de la población y la ED₅₀ es la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población. La LD₅₀ y ED₅₀ se determinan por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células animales o animales experimentales.

45 "Tratamiento" dentro del contexto de la presente invención, significa un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o detener la posterior progresión o empeoramiento de estos síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, dentro del contexto para tratar pacientes con necesidad de un inhibidor de VEGF-RTK, tratamiento exitoso puede incluir una reducción en la proliferación de vasos capilares que alimentan un tumor o tejido enfermo, un alivio de síntomas relacionados con un crecimiento canceroso o tumor, proliferación de vasos capilares, o tejido enfermo, una detención en la proliferación capilar, o una detención en la progresión de una enfermedad tal como cáncer o en el crecimiento de células cancerosas. El tratamiento también puede incluir la administración de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención en combinación con otras terapias. Por ejemplo, los compuestos y las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar antes, durante, o después del procedimiento quirúrgico y/o terapia de radiación. Los compuestos de la invención también se pueden administrar combinados con otros fármacos anti-cáncer incluyendo aquellos utilizados en terapia antisense y génica. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar combinados con fármacos anti-cáncer tales como 5-FU y/o CPT-11. Los efectos sinérgicos fueron observados cuando 5-FU y/o CPT-11 fueron administrados junto con los compuestos de la presente invención tal como 4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona.

El uso en un método para tratar un paciente con necesidad de un inhibidor del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular incluye la administración de una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención a un paciente que la necesite.

5 El uso en un método para inhibir el crecimiento del tumor en un paciente incluye la administración de una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que tiene un tumor.

El uso en un método para inhibir la proliferación de vasos capilares en un paciente incluye la administración de una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con un paciente que lo necesite.

10 Un método de preparación de las formulaciones farmacéuticas incluye la mezcla de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente con un portador farmacéuticamente aceptable y agua o una solución acuosa.

La presente invención, usualmente descrita de esta manera, se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no tienen la intención de ser limitantes de la presente invención.

EJEMPLOS

15 Las siguientes abreviaturas se utilizan en los Ejemplos:

ATP: Adenosín trifosfato

BSA: Albúmina de Suero de Bovino

DMA: *N,N*-Dimetilacetamida

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

20 dppf: 1,1'(difenilfosfino)ferroceno

DTT: DL-Ditiotreitol

EDTA: Ácido Etileno diamina tetraacético

EtOAc: Acetato de etilo

EtOH: Etanol

25 HBTU: O-Benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato

Valor IC₅₀: La concentración de un inhibidor que causa un 50 % de la reducción en una actividad determinada.

LiHMDS: Litio bis(trimetilsilil)amida

MeOH: Metanol

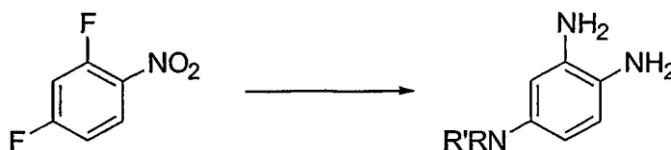
NMP: *N*-metilpirrolidona

30 THF: Tetrahidrofurano

Los compuestos fueron denominados utilizando Nomenclator (v. 3.0 & v. 5.0) de CmemInnovation Software, Inc. y ACD/Name v. 4.53.

35 Los diversos materiales iniciales aril diamina utilizados para sintetizar los benzimidazol acetatos se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, preparados por métodos conocidos por aquellos de habilidad en el oficio, o se preparan por los siguientes Métodos 1-15 generales.

Método 1



40 2,4-Difluoronitrobenzene (1.0 eq) fue colocado en un matraz de fondo redondo, seco equipado con un condensador de hielo seco cargado con acetona y hielo seco. El amoníaco fue condensado en el matraz y la solución resultante se agitó con reflujo durante 7 horas. Un precipitado de color amarillo formado dentro de 1 hora. Después de 7 horas, el

condensador se retiró y el amoníaco líquido se dejó evaporar durante varias horas. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea sobre silica gel (hexanos:acetato de etilo 85:15, producto a $R_f = 0.32$, contaminante a $R_f = 0.51$); GC/MS m/z 156.1 (M+), R_t 11.16 minutos.

5 La 5-fluoro-2-nitrofenilamina resultante (1.0 eq) y una amina (1.1 eq) por ejemplo N-metilo piperazina, se disolvieron en NMP y se adicionó la trietilamina (2.0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100°C, durante 3 horas. La solución luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar el producto 2-nitro-diamino. De manera alterna, el mismo producto se puede obtener a partir de 5-cloro-2-nitrofenilamina disponible comercialmente bajo condiciones idénticas excepto que se calienta a 130°C durante 1-2 días. En algunos ejemplos, el desplazamiento en cualquiera 5-fluoro-2-nitrofenilamina o 5-cloro-2-nitrofenilamina se puede conducir en la amina pura (5 eq) a 100°C o 130 °C, respectivamente. El producto se aísla de una manera idéntica. LC/MS m/z 237.1 (MH+), R_t 1.304 minutos.

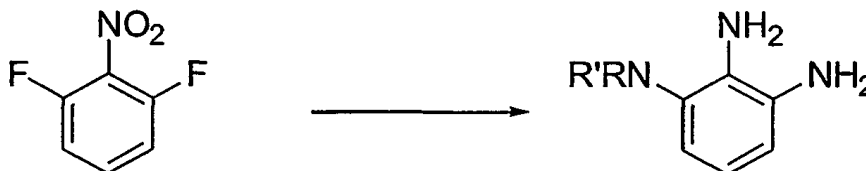
15 La nitroamina (1.0 eq) y Pd/C al 10% (0.1 eq) se suspendió en etanol anhidro a temperatura ambiente. El matraz de reacción se evacuó y posteriormente se llenó con H_2 . La mezcla resultante luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La solución resultante se filtró a través de Celite y se concentra bajo vacío para proporcionar el producto crudo, que fue utilizado sin una purificación adicional.

Método 2



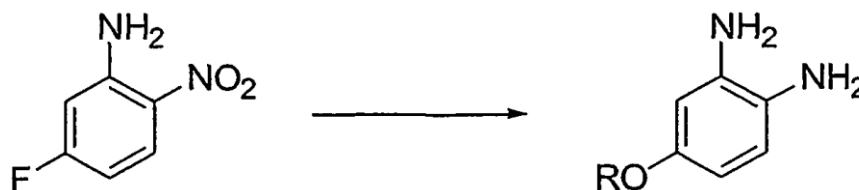
20 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2,3-difluoro-6-nitrofenilamina (1 eq) y suficiente NMP para fabricar una lechada viscosa. Una amina (5 eq), por ejemplo N-metilo piperazina, se adicionó y la solución se calentó a 100°C. Después de 2 horas, la solución se enfrió y vertió en agua. Un sólido de color amarillo brillante formado, el cual se filtró y se secó. La nitroamina fue reducida como en el Método 1, para proporcionar el producto crudo, que fue utilizado sin una purificación adicional. LC/MS m/z 225.1 (MH+), R_t 0.335 minutos.

Método 3



25 A una solución de DMF 0.1 M de 1,3-difluoro-2-nitrobenzene se le adicionó Et₃N (2 eq) seguido por una amina (1 eq), por ejemplo morfolina. La mezcla se agitó por 18 horas y luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. LC/MS m/z 227.2 (MH+), R_t 2.522 minutos. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El amoníaco fue condensado en una bomba que contiene el producto crudo. La bomba se selló y calentó a 100°C (más de 400 psi). Después de 72 horas la bomba se dejó enfriar y el amoníaco se evaporó para proporcionar un sólido de color pardo rojizo. La nitroamina fue reducida como en el Método 1, para proporcionar el producto crudo, que fue utilizado sin una purificación adicional. LC/MS m/z 194.1 (MH+), R_t 1.199 minutos.

Método 4



35 A una solución de NMP en agitación que contiene NaH (1.3 eq) se le adicionó un alcohol (1.0 eq), por ejemplo 2-metiloxietanol. La mezcla resultante luego se agitó por 30 minutos. Luego se adicionó lentamente una lechada de 5-fluoro-2-nitrofenilamina en NMP. La mezcla luego se calentó a 100°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se adicionó agua. La mezcla luego se filtró y el sólido capturado se lavó con agua y se purificó por cromatografía de silica gel (acetato de etilo:hexano 1:1). LC/MS m/z 213.2 (MH+), R_t 2.24 minutos. La nitroamina fue reducida como en

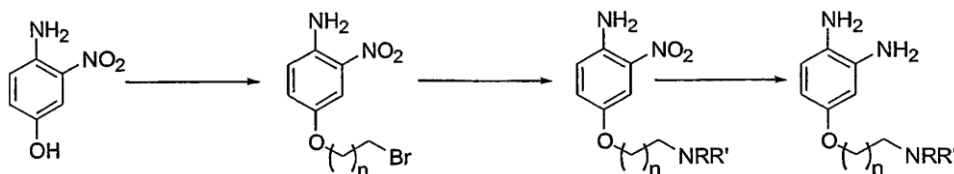
el Método 1, para proporcionar el producto crudo, que fue utilizado sin una purificación adicional. LC/MS m/z 183.1 (MH+), R_t 0.984 minutos.

Método 5



- 5 El diisopropil azodicarboxilato (1.1 eq) se adicionó gota a gota a una solución en agitación de 4-amino-3-nitrofenol (1.0 eq), trifetilfosfina (1.1 eq), y un alcohol, por ejemplo N-(2-hidroxi-etil)morfolina (1.0 eq), en tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agita por 18 horas. El solvente se evaporó, y el producto fue purificado por cromatografía de sílica gel (98:2 CH₂Cl₂:metanol) para producir la 4-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-nitrofenilamina como un aceite de color marrón rojizo. LC/MS m/z 268.0 (MH+), R_t 1.01 minutos. La nitroamina fue reducida como en el
- 10 Método 1, para dar el producto crudo, que fue utilizado sin una purificación adicional. LC/MS m/z 238.3 (MH+), R_t 0.295 minutos.

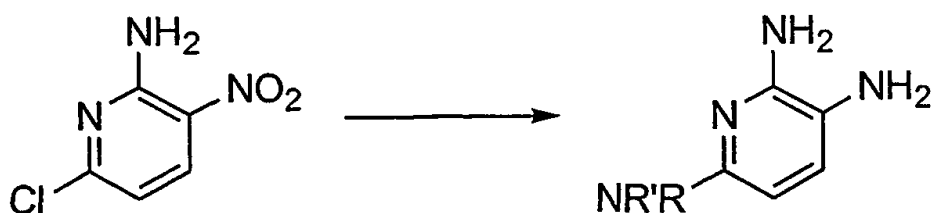
Método 6



- 15 A un matraz cargado con 4-amino-3-nitrofenol (1 eq), K₂CO₃ (2 eq), y 2-butanona se le adicionó un alquilo dibromuro, por ejemplo 1,3-dibromopropano (1.5 eq). La mezcla resultante luego fue calentada a 80°C durante 18 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró, se concentró, y se diluyó con agua. La solución luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x) y las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar un sólido que luego fue lavado con pentano. LCMS m/z 275.1 (MH+), R_t 2.74 minutos.

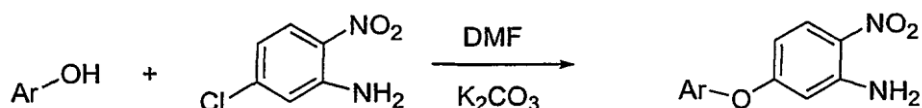
- 20 Una solución en acetonitrilo del bromuro preparado anteriormente, una amina, por ejemplo pirrolidina (5 eq), Cs₂CO₃ (2 eq) y Bu₄Ni (0.1 eq) se calentó a 70°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, y se concentró para dar la nitroamina deseada, 2-nitro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenilamina. LCMS m/z 266.2 (MH+), R_t 1.51 minutos. La nitroamina fue reducida como en el Método 1, para proporcionar el producto crudo, que fue utilizado sin una purificación adicional.

Método 7



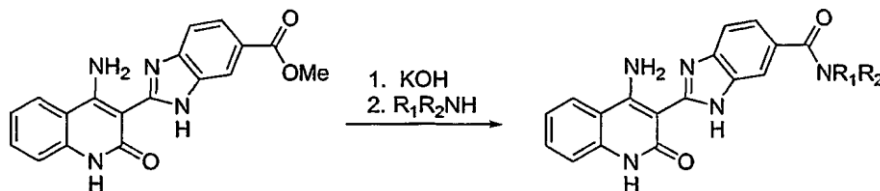
- 25 A una suspensión de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (1 eq) en acetonitrilo se le adicionó una amina, por ejemplo morfolina (4 eq). La mezcla resultante de reacción se agitó a 70°C, durante 5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto deseado como un polvo de color amarillo brillante. LC/MS m/z 225.0 (MH+), R_t 1.79 minutos. La nitroamina fue reducida como en el Método 1, para proporcionar el producto
- 30 crudo, que fue utilizado sin una purificación adicional.

Método 8



5 Un fenol (1 equivalente) y 5-cloro-2-nitro anilina (1 equivalente) se disolvieron en DMF, y se adicionó K_2CO_3 sólido (2 equivalentes) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a $120^\circ C$ durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mayoría de la DMF se destiló completamente, y se adicionó agua al residuo para obtener un precipitado. El sólido se secó y purificó por cromatografía sobre silicagel (2-10 % MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado. La nitroamina fue reducida como en el método 1, para dar el producto crudo, que luego fue utilizado sin otra purificación.

Método 9

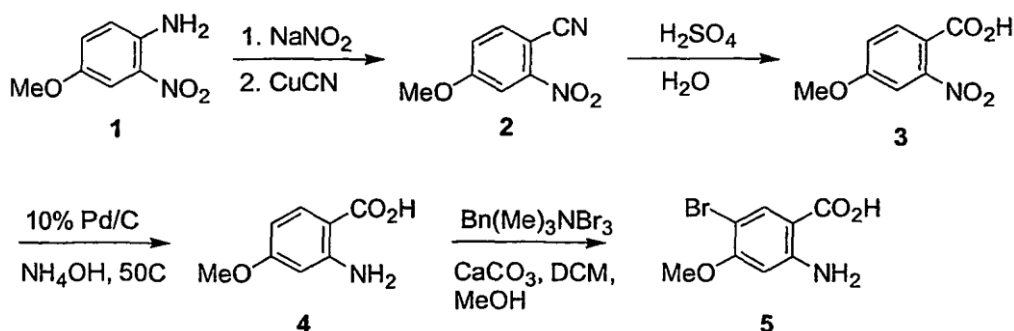


10 Adicionalmente, la introducción de los sustituyentes en el anillo benzimidazol no tiene porque limitarse a las primeras etapas de la síntesis y pueden surgir después de la formación del anillo de la quinolinona. Por ejemplo, el éster de metilo crudo mostrado en la figura a continuación se disolvió en una mezcla 1:1 de EtOH y 30 % KOH acuoso y se agitó durante la noche a $70^\circ C$. La mezcla de reacción luego se enfrió y acidificó con HCl 1N para dar un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el ácido 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-carboxílico ácido 2-(4-amino-2-oxo-3-hidroquinolil) benzimidazol-6- carboxílico como un sólido de color marrón. LC/MS m/z : 321.1 (MH⁺), R_t 2.26 minutos.

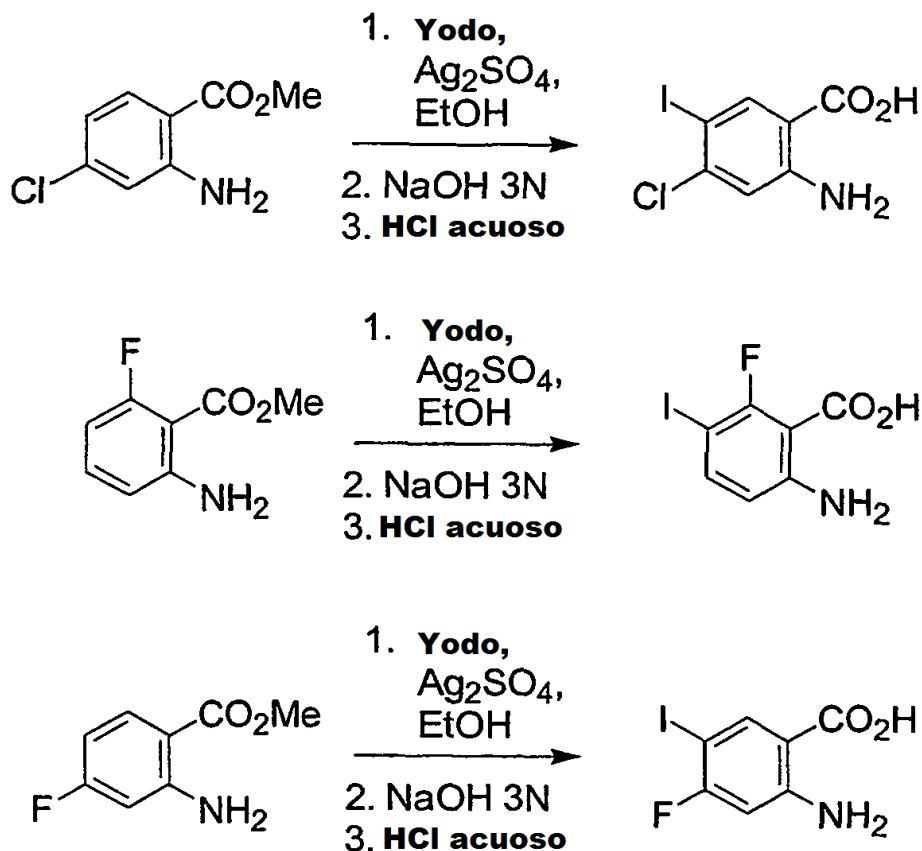
15 Una mezcla del ácido 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6- carboxílico (1 eq) la amina (1 eq), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato, 1.2 eq), HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1.2 eq) y trietilamina (2.5 eq) en DMF, se agitó a $23^\circ C$ durante 20 h. La mezcla de reacción fue sometida a partición entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. Se adicionó agua y el precipitado formado de esta manera se filtró completamente y se secó para proporcionar el producto deseado.

20 Los diversos materiales iniciales del ácido 2-amino benzoico utilizados para sintetizar los anhídridos isatoicos se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, preparados por métodos conocidos por alguien de habilidad en el oficio, o preparados por los siguientes Métodos generales 10-11. Los métodos de síntesis generales del anhídrido isatoico se describen en J. Med. Chem. 1981, 24 (6), 735 y J. Heterocycl. Chem. 1975, 12(3), 565.

25 Método 10

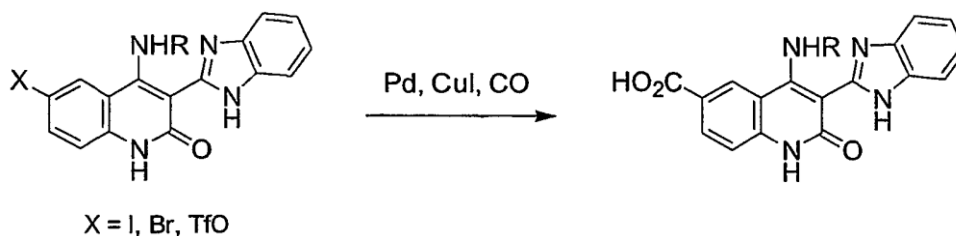


30 Los compuestos 1-3 se hicieron utilizando procedimientos similares como se encuentra en U.S. Patent No. 4,287,341. El compuesto 3, fue reducido utilizando condiciones de hidrogenación estándar de 10% de Pd/C en NH_4OH a $50^\circ C$ durante 48 horas. El producto fue precipitado por la neutralización con ácido acético glacial, la filtración, y lavado con agua y éter. Los rendimientos fueron aproximadamente 50%. El compuesto 5 se preparó de una manera similar a aquella revelada en U.S. Patent No. 5,716,993.

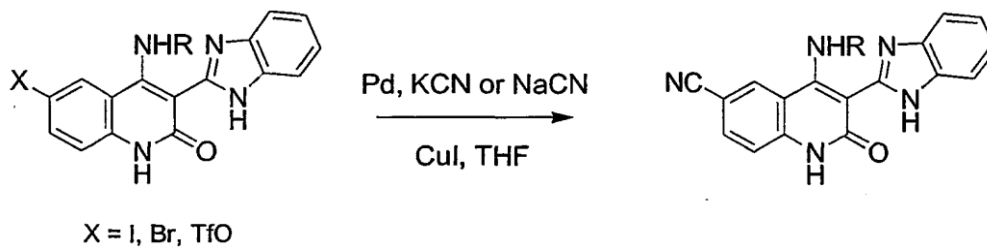
Método 11

- 5 La yodación de los compuestos que contienen anilina: La yodación se hizo por un procedimiento similar como en J. Med. Chem. 2001, 44, 6, 917-922. El éster antranílico en EtOH se adicionó a una mezcla de sulfato de plata (1 equivalente) y h (1 equivalente). La reacción por lo general se hizo después de 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se llevó en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (3x), agua (3x), salmuera (1x), se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró. El producto crudo (~5 g) se disolvió en MeOH (60-100 ml), NaOH 6N (25 ml), y agua (250 ml). Las reacciones por lo general se hicieron después de calentar a 70-80°C por 4 horas. La mezcla de reacción fue extraída con EtOAc (2x), se neutralizó con HCl acuoso, se filtró para recolectar los sólidos, y los productos sólidos se lavaron con agua. Los productos se secaron al vacío.

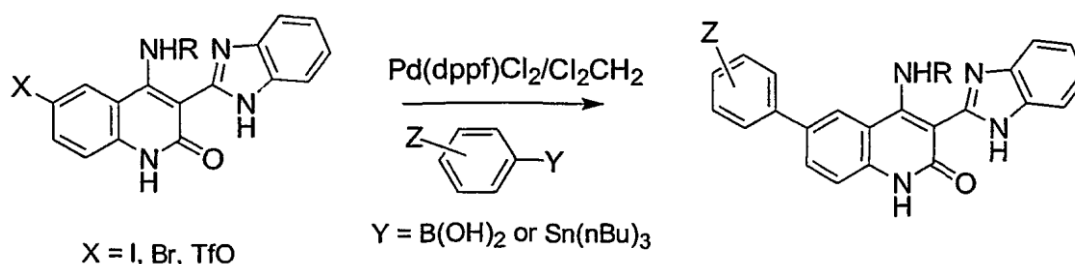
En varios casos, las sustituciones en el anillo de la quinolinona también se pueden introducir después del acoplamiento como se muestra en los métodos generales 12-15.

Método 12

- 15 La conversión de los haluros C-6 o C-7 a un grupo ácido fue lograda utilizando los procedimientos en las siguientes referencias - Koga, H.; et al., Tet. Let., 1995, 36, 1, 87-90 y Fukuyama, T.; et al., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3125-3126.

Método 13

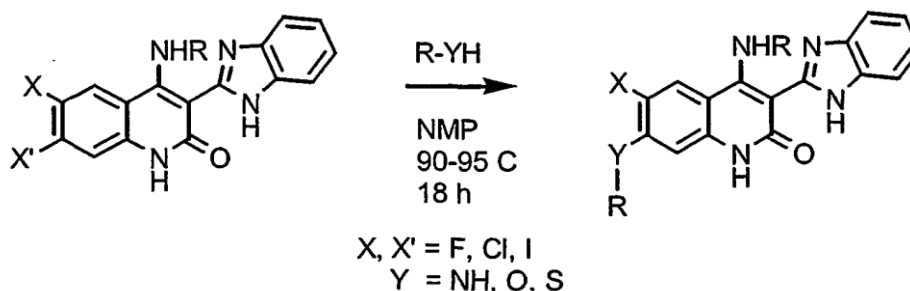
La conversión de los haluros C-6 o C-7 a un grupo ciano fue lograda utilizando los procedimientos en la siguiente referencia - Anderson, B.A.; et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 8224-828.

5 **Método 14**

La conversión de los haluros C-6 o C-7 a un grupo arilo fue lograda utilizando los procedimientos estándar Suzuki o Stille tal como se describen a continuación.

10 Método Suzuki: A un vial (4 ml) 1 copa, se le adicionó secuencialmente la quinolona (1 equivalente), ácido borónico (1.2-1.5 equivalentes), Pd(dppf)Cl₂, Cl₂CH₂ (0.2 equivalentes), DMF (0.5 - 1 ml) y TEA (4 equivalentes). La reacción se enjuagó con argón, se tapó y calentó a 85°C durante 12 horas. Una vez hecho esto, la reacción se enfría a temperatura ambiente, y se filtró con un disco de filtro de jeringa. La solución clara luego se neutralizó con TFA (un par de gotas) y se inyecta directamente en un HPLC preparativa. Los productos se liofilizaron a sequedad.

15 Método Stille: A un vial (4 ml) 1 copa, se le adicionó secuencialmente la quinolona (1 equivalente), reactivo de estaño (1.8 equivalente), Pd(dppf)Cl₂, Cl₂CH₂ (0.2 equivalentes), y DMF (0.5 - 1 ml). La reacción se enjuagó con argón, se tapó y calentó a 60-85°C por 4 horas. Una vez hecho esto, la reacción se enfría a temperatura ambiente, y se filtró con un disco de filtro de jeringa. La solución clara luego se neutralizó con TFA (un par de gotas) y se inyecta directamente en una HPLC preparativa. Los productos se liofilizaron a sequedad.

Método 15

20 Una dihaloquinolona tal como una difluoroquinolona (12-15 mg) fue colocada en un vial (2 ml) de 1 copa. NMP (secar y pre-purgar con argón durante 5 minutos) se adicionó al vial (0.5 ml). El reactivo de amina (40-50 mg) se adicionó después. Si la amina fue una sal HCl, la reacción se neutralizó con TEA (~ 1.2-1.5 equivalentes). La reacción se purgó de nuevo con argón por aproximadamente 5 segundos, e inmediatamente se tapó. La reacción por lo general se calentó en un bloque de calentamiento a 90-95°C durante 18 horas. La reacción fue seguida por HPLC o LCMS. Después de tomar las muestras por HPLC, el vial se purgó con argón de nuevo y se tapó. Algunos patrones de acoplamiento tomaron 24 o 48 horas para alcanzar la terminación. Las aminas menos nucleofílicas como pirrol, requiere la adición de una base fuerte para alcanzar la terminación. En estos casos, carbonato de cesio (2 equivalentes basados en la amina utilizada) se adicionó a la reacción. Una vez hecho esto, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró con un disco de filtro de jeringa. La solución clara luego se neutralizó con TFA (un par de gotas) y se inyecta directamente en un HPLC preparativa. Los productos se liofilizaron a sequedad.

25

30

Ejemplo Comparativo 1**Etil 2-benzimidazol-2-ilacetato**

5 Una solución de 1,2-fenilenodiamina (1.0 eq) y etil 3-etoxi-3-iminopropanoato clorhidrato (1.3 eq) en etanol se agitó a 90°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó al vacío. Se adicionaron agua y CH₂Cl₂ al residuo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó. El sólido recuperado fue utilizado sin purificación. LC/MS *m/z* 205.2 (MH⁺), R_t 1.44 minutos.

5-(4-Metilpiperazinil)-2-nitrobenzenocarbonitrilo

10 5-Fluoro-2-nitrobenzenocarbonitrilo (1.02 eq) y N-metilpiperazina (1.0 eq) se disolvieron en NMP. La trietilamina (2.1 eq) se adicionó, y la solución resultante se calentó a 100°C durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H₂O. Un precipitado formado que se filtró para producir el producto deseado como un sólido de color verde. LC/MS *m/z* 247.3 (MH⁺), R_t 1.46 minutos.

2-Amino-5-(4-metilpiperazinil)benzenocarbonitrilo

15 5-(4-Metilpiperazinil)-2-nitrobenzenocarbonitrilo (1.0 eq) se disolvió en EtOAc. El matraz se purgó con nitrógeno, y se adicionó 10% de Pd/C (0.1 eq). El matraz se evacuó y se purgó con H₂ tres veces. La mezcla resultante se agitó por tres días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtro se lavó con EtOAc. El solvente se eliminó al vacío para dar un sólido de color amarillo que fue purificado por cromatografía de silica gel (MeOH:Et₃N:EtOAc 5:1:95) para dar el producto deseado como un sólido de color amarillo. LC/MS *m/z* 217.3 (MH⁺), R_t 0.95 minutos.

Método A**20 4-Amino-3-benzimidazol-2-il-6-(4-metilpiperazinil)hidroquinolin-2-ona**

25 Etil 2-benzimidazol-2-ilacetato (1.1 eq) y 2-amino-5-(4-metilpiperazinil)benzenocarbonitrilo (1.0 eq) se disolvieron en 1,2-dicloroetano, y luego se adicionó SnCl₄ (11 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Bajo enfriamiento, la mezcla se concentró al vacío. Se adicionó NaOH (3 M) al sólido, y la mezcla se calentó a 80°C por 0.5 horas. El sólido se filtró y se lavó secuencialmente con H₂O, CH₂Cl₂, y acetona. La LC/MS indicó que el producto estaba presente en la capa de acetona y el sólido. Estas fracciones se combinaron y se purificaron por cromatografía de silica gel (MeOH 5-10% en CH₂Cl₂ con Et₃N 1 %) para dar el producto deseado. LC/MS *m/z* 375.4 (MH⁺), R_t 1.65 minutos.

Ejemplo Comparativo 2**6-Amino-2-(2-morfolin-4-iletoxi)benzenocarbonitrilo**

30 4-(Hidroxietil)morfolina (1.02 eq) se adicionó a NaH (1.2 eq) en NMP. Después de 10 minutos, se adicionó 6-amino-2-fluorobenzenocarbonitrilo (1.0 eq) en NMP. La mezcla resultante se calentó a 100°C por 1 hora. La mezcla luego se enfrió y se vertió en H₂O. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío para una producción de una goma de color marrón. El material crudo fue purificado por cromatografía de silica gel (MeOH:Et₃N:EtOAc 5:1:95) para dar el producto deseado. LC/MS *m/z* 248.3 (MH⁺), R_t 1.26 minutos.

35 4-Amino-3-benzimidazol-2-il-5-(2-morfolin-4-iletoxi)hidroquinolin-2-ona

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A utilizando 6-amino-2-(2-morfolin-4-iletoxi)benzenocarbonitrilo. LC/MS *m/z* 406.4 (MH⁺), R_t 1.67 minutos.

Ejemplo 3**4-(2-Morfolin-4-iletoxi)-2-nitrofenilamina**

40 Diisopropil azodicarboxilato (1.1 eq) se adicionó gota a gota a una solución en agitación de 4-amino-3-nitrofenol (1.0 eq), trifetilfosfina (1.1 eq), y N-(2-hidroxietil)morfolina (1.0 eq), en THF a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación por 18 horas. El solvente se evaporó y el producto fue purificado por cromatografía de silica gel (CH₂Cl₂:MeOH 98:2) para producir un aceite de color marrón rojizo oscuro. LC/MS *m/z* 268.0 (MH⁺), R_t 1.01 minutos.

45 4-(2-Morfolin-4-iletoxi)benzeno-1,2-diamina

A una solución de 4-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-nitrofenilamina (1.0 eq) en EtOH se le adicionó Pd/C (0.1 eq). El contenedor de reacción se purgó repetidamente con nitrógeno, luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 18 horas. El producto se filtró a través de un tapón de Celite, y el tapón se lavó con EtOH. La diamina fue utilizada sin purificación. LC/MS *m/z* 238.3 (MH⁺), R_t 0.295 minutos.

Etil 2-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzimidazol-2-il]acetato

5 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, utilizando la 4-(2-morfolin-4-iletoxi)benzeno-1,2-diamina. La capa orgánica se concentró y el residuo fue purificado por cromatografía de sílica gel (CH₂Cl₂:MeOH:EtOAc 10:1:2) para producir un aceite de color marrón rojizo oscuro. LC/MS *m/z* 334.4 (MH⁺), R_t 1.08 minutos.

4-Amino-3-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzimidazol-2-il]-6-nitrohidroquinolin-2-ona

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A utilizando el etil 2-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzimidazol-2-il]acetato y 5-nitroantranilonitrilo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de sílica gel (MeOH 5-10% en CH₂Cl₂ con Et₃N al 1 %) para dar el producto deseado. LC/MS *m/z* 451.2 (MH⁺), R_t 1.89 minutos.

10 Ejemplo 4**4-Amino-5-(2-morfolin-4-iletoxi)-3-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)-benzimidazol-2-il]hidroquinolin-2-ona**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A utilizando el etil 2-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzimidazol-2-il]acetato y 6-amino-2-(2-morfolin-4-iletoxi)benzenocarbonitrilo. LC/MS *m/z* 535.4 (MH⁺), R_t 1.44 minutos.

15 Ejemplo 5**Ácido 2-[(Etoxicarbonil)metil]benzimidazol-5-carboxílico**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, utilizando el ácido 3,4-diaminobenzoico. El material crudo fue purificado por cromatografía de sílica gel (MeOH:CH₂Cl₂ 5:95) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco a grisáceo. LC/MS *m/z* 249.1 (MH⁺), R_t 1.35 minutos.

20 Metil 2-[5-(N,N-dimetilcarbamoil)benzimidazol-2-il]acetato

El ácido 2-[(etoxicarbonil)metil]benzimidazol-5-carboxílico (1.0 eq) se disolvió en THF. Se adicionaron HBTU (1.1 eq) y diisopropiletilamina (2.0 eq), seguido por la dimetilamina (2.0 M en THF, 1.1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche luego se concentró y el residuo resultante fue purificado por cromatografía de sílica gel (MeOH:CH₂Cl₂ 5:95) para proporcionar el compuesto deseado. LC/MS *m/z* 276.2 (MH⁺), R_t 1.18 minutos.

25 [2-(4-amino-2-oxo(3-hidroquinolil))]benzimidazol-5-il]-N,N-dimetilcarboxamida.

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A utilizando etil 2-[5-(N,N-dimetilcarbamoil)benzimidazol-2-il]acetato y antranilonitrilo. El sólido resultante fue recolectado por filtración y se lavó con agua seguido por acetona para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco. LC/MS *m/z* 348.3 (MH⁺), R_t 1.87 minutos.

30 Ejemplo 6**4-Amino-3-[5-(morfolin-4-iletoxi)benzimidazol-2-il]hidroquinolin-2-ona.**

35 El ácido 2-[(etoxicarbonil)metil]benzimidazol-5-carboxílico (1.0 eq) se disolvió en THF, HBTU (1.1 eq) y se adicionó diisopropiletilamina (2.0 eq), seguido por morfolina (1.1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, luego se concentró y se purificó por cromatografía de sílica gel (5-10% metanol/diclorometano). Las fracciones que contienen el producto se concentraron y disolvieron en 1,2-dicloroetano anhidro. Se adicionó antranilonitrilo (1.0 eq) seguido por SnCl₄ (5.0 eq) y la reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se volvió a disolver en NaOH (2 M) y se calentó a 90°C por 4 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el sólido resultante fue recolectado y se lavó con agua seguido por acetona para proporcionar el producto deseado. LC/MS *m/z* 390.2 (MH⁺), R_t 1.95 minutos.

40 Ejemplo Comparativo 7**4-Bromobenzeno-1,2-diamina**

45 Una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (1.0 eq) y SnCl₂ (2.2 eq) en EtOH se calentó a reflujo por 3 horas. Después de este tiempo, la solución se vertió sobre hielo, se lleva a pH 10 con NaOH 2M y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El aceite de color marrón resultante fue purificado por cromatografía de sílica gel (EtOAc:hexanos 0-50%) para proporcionar un sólido de color amarillo claro. LC/MS *m/z* 187.1 (MH⁺), R_t 1.33 minutos.

2-Nitro-4-(2-tienil)fenilamina

4-Bromo-2-nitroanilina (1.0 eq) y Na₂CO₃ (2.0 eq) se disolvieron en DMF/H₂O (5:1) a temperatura ambiente. El nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos y PdCh(dppf)₂ (0.1 eq) se adicionó. Después de la

agitación a 23°C por aproximadamente 10 minutos, ácido 2-tiopeneborónico (1.1 eq) en DMF se adicionó y la reacción se calentó a 90°C durante 12 horas. Después de este tiempo, la solución se concentró y se sometió a partición entre EtOAc y H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo negro resultante fue purificado por cromatografía de silica gel (EtOAc:hexanos 0-20%) para producir un sólido de color naranja. LC/MS *m/z* 221.1 (MH⁺), R_t 2.67 minutos.

Etil 2-[5-(2-tienil)benzimidazol-2-il]acetato

La 2-nitro-4-(2-tienil)fenilamina (1.0 eq) y Pd/C al 10 % (0.1 eq) fueron suspendidas en EtOH anhidro a temperatura ambiente. El matraz de reacción se evacuó y posteriormente se llenó con H₂. La mezcla resultante se dejó agitar bajo una atmósfera de hidrógeno por 3 horas. Etil 3-etoxi-3-iminopropanoato clorhidrato (2.0 eq) luego se adicionó y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de este tiempo, la solución se filtró a través de un tapón de Celite, se concentra, disuelto en 50 ml de HCl 2N y se lavó con CH₂Cl₂. La capa acuosa se llevó a pH 12 con NH₄OH(ac.) concentrado y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentra para producir un aceite de color marrón que fue purificado por cromatografía de silica gel (MeOH:CH₂Cl₂ 5:95) para proporcionar un sólido de color amarillo. LC/MS *m/z* 287.1 (MH⁺), R_t 1.98 minutos.

4-Amino-3-[5-(2-tienil)benzimidazol-2-il]hidroquinolin-2-ona

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A utilizando el etil 2-[5-(2-tienil)benzimidazol-2-il]acetato y el antranilonitrilo. LC/MS *m/z* 359.2 (MH⁺), R 2.68 minutos.

Ejemplo Comparativo 8

20 5-Fluoro-2-nitrofenilamina

2,4-Difluoronitrobenzoceno (1.0 eq) fue colocado en un matraz de fondo redondo seco equipado con un condensador de hielo seco cargado con acetona/hielo seco. El amoníaco fue condensado en el matraz y la solución resultante se agitó con reflujo durante 7 horas. Un precipitado de color amarillo se formó dentro de 1 hora. Después de 7 horas, el condensador se retiró y el amoníaco líquido se dejó evaporar durante varias horas. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea sobre silica gel (hexanos:EtOAc 85:15, producto a R_f = 0.32, contaminante a R_f = 0.51). GC/MS *m/z* 156.1 (M⁺), R_t 11.16 minutos.

2-Nitro-5-[1-(1,2,4-triazolil)]fenilamina

5-Fluoro-2-nitrofenilamina (1.0 eq), 1H-1,2,4-triazol (3.0 eq) y NaH (3.0 eq) en NMP se calentaron a 100°C durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente y lentamente se vertió en agua helada. El precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para producir el producto deseado. El sólido resultante fue recristalizado a partir de EtOH para proporcionar el producto puro como un sólido de color amarillo brillante. LC/MS *m/z* 206.2 (MH⁺), R_t 1.88 minutos.

Etil 2-[5-[1-(1,2,4-triazolil)]benzimidazol-2-il]acetato

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7 utilizando 2-nitro-5-[1-(1,2,4-triazolil)]fenilamina. LC/MS *m/z* 272.1 (MH⁺), R_t 1.19 minutos.

35 4-Amino-3-[5-[1-(1,2,4-triazolil)]benzimidazol-2-il]hidroquinolin-2-ona

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, Método A utilizando el etil 2-[5-[1-(1,2,4-triazolil)] benzimidazol-2-il]acetato y el antranilonitrilo. El sólido crudo fue recolectado y se purificó por cromatografía de silica gel (CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N 92:7:1). LC/MS *m/z* 344.3 (MH⁺), R_t 2.01 minutos.

Ejemplo 9

40 Método B

N-(4-Cloro-2-cianofenil)-2-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)acetamidaLiHMDS (2.5 eq) se adicionó a etil 2-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzimidazol-2-il]acetato (1.0 eq) en THF a -78°C. Después de 1 hora, se adicionó 2-amino-5-clorobencenocarbonitrilo (0.82 eq) en THF. La reacción se dejó calentar a 23°C y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se apagó con NH₄Cl (solución saturada acuosa) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir un sólido de color marrón. El material crudo fue purificado por cromatografía de silica gel (EtOAc:hexano 5:1) para dar el producto deseado. LC/MS *m/z* 396.1 (MH⁺), R_t 1.79 minutos.

4-Amino-6-cloro-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

50 N-(4-cloro-2-cianofenil)-2-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)acetamida (1.0 eq), se calentó en NaOMe (0.5 M en MeOH, 18 eq) a 70°C durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió, y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua para dar el producto deseado. LC/MS *m/z* 396.4 (MH⁺), R_t 2.13 minutos.

Ejemplo 10**2-Nitro-5-piperidilfenilamina**

5 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 8, utilizando piperidina (3.0 eq, un exceso actúa como base en lugar de NaH). El producto deseado fue obtenido como un sólido cristalino, de color amarillo. LC/MS *m/z* 222.2 (MH⁺), R_t 2.53 minutos.

Etil 2-(5-piperidilbenzimidazol-2-il)acetato

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7, utilizando la 2-nitro-5-piperidilfenilamina. El producto deseado fue obtenido como un aceite de color amarillo. LC/MS *m/z* 288.3 (MH⁺), R_t 1.31 minutos.

4-amino-3-(5-piperidilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

10 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B utilizando el etil 2-(5-piperidilbenzimidazol-2-il)acetato y antranilonitrilo. La amida acíclica fue utilizada cruda en la etapa de ciclación del NaOMe. El producto deseado fue obtenido después de la purificación por cromatografía de sílica gel (CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N 96.5:3.0:0.5, R_f 0.2). LC/MS *m/z* 360.4 (MH⁺), R_t 1.83 minutos.

Ejemplo 11**15 [1-(3-Amino-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il]dimetilamina**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 8, utilizando la 3-(dimetilamino)pirrolidina (3.0 eq, un exceso de amina fue utilizado como la base en lugar de NaH). LC/MS *m/z* 251.3 (MH⁺), R_t 1.25 minutos.

Etil 2-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidinil]benzimidazol-2-il}acetato

20 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7, utilizando la [1-(3-amino-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il]dimetilamina. El producto deseado fue obtenido como un aceite de color amarillo. LC/MS *m/z* 317.4 (MH⁺), R_t 1.36 minutos.

2-{5-[3-(Dimetilamino)pirrolidinil]benzimidazol-2-il}-N-(4-cloro-2-cianofenil) acetamida

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B utilizando el etil 2-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidinil]benzimidazol-2-il}acetato. LC/MS *m/z* 423.4 (MH⁺), R_t 1.67 minutos.

25 4-Amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidinil]benzimidazol-2-il}-6-clorohidroquinolin-2-ona

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B utilizando la 2-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidinil]benzimidazol-2-il}-N-(4-cloro-2-cianofenil) acetamida. LC/MS *m/z* 423.4 (MH⁺), R_t 1.71 minutos.

Ejemplo Comparativo 12**Etil 2-[5-(dimetilamino)benzimidazol-2-il]acetato**

30 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7, utilizando la (3-amino-4-nitrofenil)dimetilamina. La película de color marrón claro resultante fue purificada por cromatografía de sílica gel (MeOH:Et₃N:CH₂Cl₂ 5:1:94) para dar el producto deseado. LC/MS 248.3 *m/z* (MII⁺), R_t 1.24 minutos.

2-[5-(Dimetilamino)benzimidazol-2-il]-N-(2-cianofenil)acetamida

35 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B utilizando el etil 2-[5-(dimetilamino)benzimidazol-2-il]acetato y antranilonitrilo. LC/MS *m/z* 320.2 (MH⁺), R_t 1.68 minutos.

4-Amino-3-[5-(dimetilamino)benzimidazol-2-il]hidroquinolin-2-ona

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B utilizando la 2-[5-(dimetilamino)benzimidazol-2-il]-N-(2-cianofenil)acetamida, LC/MS *m/z* 320.2 (MH⁺), R_t 1.72 minutos.

Ejemplo 13**40 Etil 2-(5-cianobenzimidazol-2-il)acetato**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7, utilizando el 4-amino-3-nitro-benzonitrilo. LC/MS *m/z* 230.2 (MH⁺), R_t 1.29 minutos.

2-(4-Amino-2-oxo-3-hidroquinolil)benzimidazol-5-carbonitrilo

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B utilizando el etil 2-(5-cianobenzimidazol-2-il)acetato y antranilonitrilo (ninguna amida acíclica se observó así que la etapa con NaOMe no fue necesaria). LC/MS *m/z* 302.3 (MH⁺), *R_t* 2.62 minutos.

5 **Ejemplo 14****2-(4-Amino-2-oxo-3-hidroquinolil)benzimidazol-5-carboxamidina**

10 El 2-(4-amino-2-oxo-3-hidroquinolil)benzimidazol-5-carbonitrilo (1.0 eq) en EtOH fue colocado en una bomba de vidrio, se enfrió a 0°C y se burbujeo HCl (g) a través durante 15 minutos. La bomba luego fue sellada, se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en EtOH en una bomba de vidrio y se enfrió a 0°C. Se burbujeo NH₃ (g) a través durante 15 minutos y la bomba se selló y calentó a 80°C por 5 horas. El solvente se eliminó al vacío y el producto crudo fue purificado por HPLC de fase reversa. LC/MS *m/z* 319.2 (MH⁺), *R_t* 1.70 minutos.

Ejemplo 15**4-Amino-3-[5-(2-morfolin-4-iletoxi)-benzimidazol-2-il]hidroquinolin-2-ona**

15 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 9, Método B utilizando antranilonitrilo. La amida acíclica cruda fue utilizada sin purificación en la etapa de ciclación de NaOMe. El producto final crudo fue purificado por HPLC de fase reversa (DMSO/5% TFA). LC/MS *m/z* 406.4 (MH⁺), *R_t* 1.56 minutos.

Ejemplo 16**5-Morfolin-4-il-2-nitrofenilamina**

20 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 8, utilizando morfolina (3.0 eq, un exceso de amina fue utilizada como la base en lugar de NaH). LC/MS *m/z* 224.1 (MH⁺), *R_t* 1.89 minutos.

Etil 2-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)acetato

25 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7, utilizando la 5-morfolin-4-il-2-nitrofenilamina. El aceite de color amarillo crudo fue purificado por cromatografía de sílica gel (CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N 89.5:10:0.5) para producir el producto deseado como un sólido de color amarillo. LC/MS *m/z* 290.3 (MH⁺), *R_t* 1.31 minutos.

Método C**4-Hidroxi-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona**

30 A una solución de etil 2-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)acetato (1.0 eq) en THF anhidro a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le adicionó LiHMDS (1 M en THF, 3.1 eq) y la solución se agitó por 1 hora. Una solución de 1-benzilbenzo[d]1,3-oxazaperhidroina-2,4-diona (1.05 eq) en THF anhidro, luego se adicionó gota a gota y la solución resultante se dejó calentar a 0°C durante 1 hora. La mezcla resultante se apagó con una solución acuosa de cloruro de amonio saturada y la capa orgánica se separó. La capa acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (4 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío, y el material crudo se disolvió en tolueno y se calentó a reflujo durante 16 horas. El tolueno se eliminó al vacío y el material crudo fue utilizado sin otra purificación. El producto
35 fue obtenido como un sólido de color blanco. LC/MS *m/z* 453.1 (MH⁺), *R_t* 2.91 minutos.

4-Hidroxi-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

40 La 4-hidroxi-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona cruda (1.0 eq) se disolvió en ácido trifluorometanosulfónico y se calentó a 40°C por 16 horas. La solución resultante se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH (ac.) 6N, con lo cual se forma un precipitado de color amarillo. El sólido crudo fue aislado por centrifugación y se purificó por HPLC de fase reversa para producir el producto deseado como un sólido de color amarillo brillante. LC/MS *m/z* 363.3 (MH⁺), *R_t* 1.77 minutos.

Ejemplo 17**N-[1-(3-Amino-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il](*ter*-butoxi)carboxamida**

45 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 8, utilizando 3-(*ter*-butoxicarbonilamino)pirrolidina (1.01 eq) con diisopropiletilamina (2.0 eq) como la base (en lugar de NaH). El producto fue obtenido como un sólido cristalino, de color naranja. LC/MS *m/z* 323.3 (MH⁺), *R_t* 2.53 minutos.

Etil 2-(5-{3-[(*ter*-butoxi)carbonilamino]pirrolidinil}benzimidazol-2-il)acetato

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7, utilizando la N-[1-(3-amino-4-nitrofenil)pirrolidin-3-il](*ter*-butoxi)carboxamida. El producto fue obtenido como un aceite de color amarillo. LC/MS *m/z* 323.3 (MH+), *R_t* 2.53 minutos.

5 3-[5-(3-aminopirrolidinil)benzimidazol-2-il]-4-hidroxihidroquinolin-2-ona

El compuesto de título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Método C, utilizando el etil 2-(5-{3-[(*ter*-butoxi) carbonilamino] pirrolidinil} benzimidazol-2-il)acetato. El producto fue obtenido como un sólido de color amarillo siguiendo la transformación del grupo bencilo (ver el procedimiento en el Ejemplo 15). LC/MS *m/e* 362.3 (MH+), *R_t* 1.55 minutos.

10 Ejemplo 18**(3-Amino-4-nitrofenil)[2-(dimetilamino)etil]metilamina**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 8, utilizando la 1,1,4-trimetiletlenodiamina (1.01 eq) con diisopropiletilamina (2.0 eq) como la base (en lugar de NaH). El producto fue obtenido como un sólido cristalino, de color amarillo brillante. LC/MS *m/z* 239.3 (MH+), *R_t* 1.29 minutos.

15 Etil 2-(5-{[2-(dimetilamino)etil]metilamino}benzimidazol-2-il)acetato

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 7, utilizando la (3-amino-4-nitrofenil)[2-(dimetilamino) etil]metilamina. El producto deseado fue obtenido como un aceite de color amarillo. LC/MS *m/z* 305.2 (MH+), *R_t* 1.17 minutos.

3-(5-{[2-(Dimetilamino)etil]metilamino}benzimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-benzilhidroquinolin-2-ona

20 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 16, Método C utilizando el etil 2-(5-{[2-(dimetilamino) etil]metilamino}benzimidazol-2-il)acetato. El producto fue obtenido como un sólido de color amarillo pálido. LC/MS *m/z* 468.4 (MH+), *R_t* 2.26 minutos.

3-(5-{[2-(Dimetilamino)etil]metilamino}benzimidazol-2-il)-4-hidroxihidroquinolin-2-ona

25 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 16, Método C utilizando la 3-(5-{[2-(dimetilamino) etil]metilamino}benzimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El material crudo fue purificado por HPLC de fase reversa para producir el producto como un sólido de color amarillo. LC/MS *m/z* 378.4 (MH+), *R_t* 1.99 minutos.

Ejemplo 19**Método D****4-Cloro-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona**

30 Una solución de 4-hidroxi-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona (1.0 eq) y POCl₃ en un matraz de fondo redondo, seco se calentó a 80°C por 2 horas. El exceso de POCl₃ se eliminó al vacío y el material crudo se apagó con agua. El producto crudo fue recolectado por filtración y se purificó por cromatografía de silica gel (MeOH:CH₂Cl₂ 1:9). 4-Cloro-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona fue aislado como un sólido de color rojo. LC/MS *m/z* 471.4 (MH+), *R_t* 2.35 minutos.

35 4-[(2-Metoxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1- benzilhidroquinolin-2-ona

Una solución de 4-cloro-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona (1.0 eq) y EtOH fue tratado con 2-metoxietil-amina (10 eq) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas y luego el solvente se eliminó al vacío. El sólido crudo fue sonicado en agua, se filtró, se sonicó en hexanos, y se filtró de nuevo. El producto crudo fue utilizado sin una purificación adicional. LC/MS *m/z* 510.4 (MH+), *R_t* 2.20 minutos.

40 4-[(2-Metoxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

4-[(2-metoxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona fue desbencilado utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, para producir el compuesto de título. LC/MS *m/z* 420.2 (MH +), *R_t* 1.57 minutos. La 4-[(2-hidroxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona fue producida como un producto secundario (ver abajo).

45 4-[(2-hidroxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

El compuesto de título fue obtenido como un producto secundario de la desbencilación de la 4-[(2-metoxietil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 y fue aislado mediante HPLC de fase reversa como un sólido de color amarillo. LC/MS *m/z* 406.2 (MH+), *R_t* 1.39 minutos.

Ejemplo 20**4-(Metoxiamino)-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D, utilizando la O-metilhidroxilamina. El producto fue utilizado sin purificación.

5 **4-(Metoxiamino)-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona**

El compuesto de título fue obtenido como un sólido de color amarillo después de la desbencilación de la 4-(metoxiamino)-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS *m/z* 392.2 (MH⁺), R_t 1.82 minutos.

Ejemplo 2110 ***ter*-Butil-3-([3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencilo-4-hidroquinolil] amino) piperidinacarboxilato**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la 1-*ter*-butoxicarbonil-3-aminopiperidina. El producto fue utilizado sin purificación.

3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-(3-piperidilamino)hidroquinolin-2-ona

15 El producto fue obtenido como un sólido de color amarillo después de la desbencilación del *ter*-butil-3-([3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencilo-4-hidroquinolil] amino) piperidinacarboxilato, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. El grupo *t*-butoxicarbonil se extrae bajo las condiciones de reacción. LC/MS *m/z* 445.4 (MH⁺), R_t 1.73 minutos.

Ejemplo 2220 ***ter*-Butil-3-([3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencilo-4-hidroquinolil] amino)metilo)piperidinacarboxilato**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la 1-*ter*-butoxicarbonil-3-aminometilpiperidina. El producto fue utilizado sin purificación.

3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-[(3-piperidilmetil)amino]-hidroquinolin-2-ona

25 El compuesto de título fue obtenido como un sólido de color amarillo después de la desbencilación del *ter*-butil-3-([3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencilo-4-hidroquinolil]amino) metilo) piperidinacarboxilato utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS *m/z* 459.6 (MH⁺), R_t 1.71 minutos.

Ejemplo 23**4-([2-(Dimetilamino)etil]amino)-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona**

30 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la 1,1-dimetiletlenodiamina. El producto fue utilizado sin purificación.

4-([2-(Dimetilamino)etil]amino)-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il) hidroquinolin-2-ona

El compuesto de título fue obtenido como un sólido de color amarillo después de la desbencilación de la 4-([2-(dimetilamino)etil]amino)-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin -2-ona utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS *m/z* 433.4 (MH⁺), R_t 1.55 minutos.

35 **Ejemplo 24****3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-1-benzilhidroquinolin-2-ona**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando el 2-aminometiltetrahydrofurano. El producto fue utilizado sin purificación.

3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-hidroquinolin-2-ona

40 El compuesto de título fue obtenido como un sólido de color amarillo después de la desbencilación de la 3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]-1-benzilhidroquinolin-2-ona utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS *m/z* 446.5 (MH⁺), R_t 2.19 minutos.

Ejemplo 25**4-[[2-(Metilamino)etil]amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la 1-*ter*-butoxicarbonil-1-metiletilenodiamina. El producto fue utilizado sin purificación.

5 **4-[[2-(Metilamino)etil]amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona**

El compuesto de título fue obtenido como un sólido de color amarillo después de la desbencilación de la 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. El grupo *t*-butoxicarbonil se extrae bajo las condiciones de reacción. LC/MS *m/z* 419.4 (MH⁺), R_t 1.50 minutos.

10 **Ejemplo 26*****ter*-Butil-3-[[3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencilo-4-hidroquinolil] amino]pirrolidinacarboxilato**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la 1-*ter*-butoxicarbonil-3-aminopirrolidina. El producto fue utilizado sin purificación.

3-(5-Morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-4-(pirrolidin-3-ilamino)hidroquinolin-2-ona

15 El compuesto de título fue obtenido como un sólido de color amarillo después de la desbencilación del *ter*-butil-3-[[3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencilo-4-hidroquinolil]amino] pirrolidinacarboxilato, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS *m/z* 431.4 (MH⁺), R_t 1.50 minutos.

Ejemplo 27**4-[[((2S)-2-Amino-4-metilpentil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona**

20 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la (2S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-4-metilpentilamina. El producto fue utilizado sin purificación.

4-[[((2S)-2-Amino-4-metilpentil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il) hidroquinolin-2-ona

25 El compuesto de título fue obtenido como un sólido de color amarillo después de la desbencilación de la 4-[[((2S)-2-amino-4-metilpentil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin -2-ona, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS *m/z* 461.4 (MH⁺), R_t 1.78 minutos.

Ejemplo 28***t*-Butoxicarbonil protegido 4-[[((2S)-2-amino-3-metilbutil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona**

30 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la (2S)-2-*ter*-butoxicarbonilamino-3-metilbutilamina. El producto fue utilizado sin purificación.

4-[[((2S)-2-Amino-3-metilbutil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona

35 El compuesto de título fue obtenido como un sólido de color amarillo después de la desbencilación de la 4-[[((2S)-2-amino-3-metilbutil)amino]-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin -2-ona utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. El grupo *t*-butoxicarbonil se extrae bajo las condiciones de reacción. LC/MS *m/z* 447.5 (MH⁺), R_t 2.96 minutos.

Ejemplo 29**4-Amino-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona**

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando amoníaco en un tubo de vidrio sellado. El producto fue utilizado sin purificación.

40 **4-Amino-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)hidroquinolin-2-ona**

El compuesto de título fue obtenido como un sólido de color amarillo brillante después de la desbencilación de la 4-amino-3-(5-morfolin-4-ilbenzimidazol-2-il)-1-benzilhidroquinolin-2-ona, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 y la purificación por HPLC de fase reversa. LC/MS *m/z* 362.3 (MH⁺), R_t 1.61 minutos,

Ejemplo Comparativo 30**3-Benzimidazol-2-il-4-hidroxilo-1-benzilhidroquinolin-2-ona**

5 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 16, Método C utilizando el etil 2-benzimidazol-2-ilacetato. El producto fue obtenido como un sólido de color blanco y se utilizó sin una purificación adicional. LC/MS m/z 368.4 (MH⁺), R_t 2.99 minutos.

3-(Benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona

El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la 3-benzimidazol-2-il-4-hidroxilo-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El producto crudo fue utilizado sin purificación.

Ejemplo Comparativo 31**10 3-Benzimidazol-2-il-4-(metilamino)hidroquinolin-2-ona**

El compuesto de título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la metilamina y la 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El producto fue obtenido después de la desbencilación como un sólido de color amarillo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 291.3 (MH⁺), R_t 1.64 minutos.

15 Ejemplo Comparativo 32**3-Benzimidazol-2-il-4-(etilamino)hidroquinolin-2-ona**

20 El compuesto de título bencilado, fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D, utilizando la etilamina y la 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El compuesto de título fue obtenido después de la desbencilación como un sólido de color amarillo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 305.3 (MH⁺), R_t 2.01 minutos.

Ejemplo Comparativo 33**3-Benzimidazol-2-il-4-[(oxolan-2-ilmetil)amino]hidroquinolin-2-ona**

25 El compuesto de título bencilado, fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D, utilizando el 2-aminometiltetrahidrofurano y la 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El compuesto de título fue obtenido después de la desbencilación como un sólido de color amarillo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, LC/MS m/z 361.2 (MH⁺), R_t 1.74 minutos.

Ejemplo Comparativo 34**3-Benzimidazol-2-il-4-[(4-piperidilmetil)amino]hidroquinolin-2-ona**

30 El compuesto de título protegido fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D, utilizando la 1-*ter*-butoxicarbonil-4-aminometilpiperidina y la 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El compuesto de título fue obtenido después de la desprotección y desbencilación como un sólido de color amarillo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 374.3 (MH⁺), R_t 1.29 minutos.

Ejemplo Comparativo 35**3-Benzimidazol-2-il-4-[(4-fluorofenil)amino]hidroquinolin-2-ona**

35 El compuesto de título bencilado, fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la 1-fluoroanilina y la 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El compuesto de título fue obtenido después de la desbencilación como un sólido de color amarillo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 371.2 (MH⁺), R_t 1.92 minutos.

Ejemplo Comparativo 36**40 3-Benzimidazol-2-il-4-(metoxiamino)hidroquinolin-2-ona**

El compuesto de título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D, utilizando la *O*-metilhidroxilamina y la 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El compuesto de título fue obtenido después de la desbencilación como un sólido de color amarillo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS m/z 307.3 (MH⁺), R_t 1.77 minutos.

Ejemplo Comparativo 37**3-Benzimidazol-2-il-4-(benzimidazol-6-ilamino)hidroquinolin-2-ona**

5 El compuesto de título bencilado, fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método 1), utilizando el 5-aminobenzimidazol y 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El compuesto de título fue obtenido después de la desbencilación como un sólido de color amarillo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, LC/MS *m/z* 393.4 (MH⁺), *R_t* 1.41 minutos.

Ejemplo Comparativo 38**3-Benzimidazol-2-il-4-(fenilamino)hidroquinolin-2-ona**

10 El compuesto de título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D, utilizando la anilina y la 3-(benzimidazol-2-il) 4 cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El compuesto de título fue obtenido después de la desbencilación como un sólido de color amarillo, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS *m/z* 353.4 (MH⁺), *R_t* 2.38 minutos.

Ejemplo Comparativo 39**3-Benzimidazol-2-il-4-(quinuclidin-3-ilamino)hidroquinolin-2-ona**

15 El compuesto de título bencilado, fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D, utilizando 3-aminoquinuclidine y 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El compuesto de título fue obtenido después de la desbencilación como un sólido de color amarillo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS *m/z* 386.4 (MH⁺), *R_t* 1.82 minutos.

Ejemplo Comparativo 40**20 3-Benzimidazol-2-il-4-[(imidazol-5-ilmetil)amino]hidroquinolin-2-ona**

El compuesto de título bencilado, fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D, utilizando el 4-aminometil-1H-imidazol y la 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El compuesto de título fue obtenido después de la desbencilación como un sólido de color amarillo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS *m/z* 357.4 (MH⁺), *R_t* 1.34 minutos.

25 Ejemplo Comparativo 41**3-Benzimidazol-2-il-4-(morfolin-4-ilamino)hidroquinolin-2-ona**

30 El compuesto de título bencilado fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D, utilizando la 4-aminomorfolina y la 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El compuesto de título fue obtenido después de la desbencilación como un sólido de color amarillo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS *m/z* 362.4 (MH⁺), *R_t* 1.42 minutos.

Ejemplo Comparativo 42**3-Benzimidazol-2-il-4-hidrazinohidroquinolin-2-ona**

35 El compuesto de título bencilado, fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D, utilizando la hidrazina y la 3-(benzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-ona, El compuesto de título fue obtenido como un sólido de color amarillo después de la desbencilación, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. LC/MS *m/z* 292.3 (MH⁺), *R_t* 1.19 minutos.

Ejemplo Comparativo 43**3-Benzimidazol-2-il-2-oxohidroquinolina-4-carbonitrilo**

40 3-Benzimidazol-2-il-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona (1 eq) se disolvió en DMA, y CuCN (10 eq) se adicionó en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se adicionó agua, y el precipitado de color naranja se retiró por filtración. El sólido fue tratado con una solución de FeCl₃ hidratado a 70°C por 1 hora. La suspensión fue centrifugada y la solución se extrajo. El sólido remanente se lavó con HCl 6N (2 veces), Na₂CO₃ sat. (2 veces), agua (2 veces) y se liofilizó. El polvo resultante se disolvió en 1 mL de ácido tríflico y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se
45 se adicionó lentamente agua. Se adicionó gota a gota LiOH saturado a la suspensión a un pH de 8, luego el sólido se filtró y se lavó con agua (3 veces). La purificación por HPLC de fase reversa proporcionó el Producto deseado. LC/MS *m/z* 287.1 (MH⁺), *R_t* 1.89 minutos.

Ejemplo Comparativo 44**Etil 2-(5,6-dimetilbenzimidazol-2-il)acetato**

5 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 1, utilizando la 4,5-dimetilbenceno-1,2-diamina. El aceite de color amarillo crudo fue purificado primero por cromatografía de silica gel (CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N 96.5:3.0:0.5), y a continuación, mediante la recristalización a partir del tolueno para producir el compuesto de título como un sólido de color amarillo, pálido. LC/MS *m/z* 233.1 (MH⁺), R_t 1.73 minutos.

3-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-benzilhidroquinolin-2-ona

10 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 16, Método C utilizando el etil 2-(5,6-dimetilbenzimidazol-2-il)acetato. El material crudo fue purificado, mediante cromatografía de silica gel (CH₂Cl₂:MeOH 98.5:1.5) para producir el compuesto de título como un sólido de color amarillo. LC/MS *m/z* 396.2 (MH⁺), R_t 3.60 minutos.

3-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il)-4-cloro-1-benzilhidroquinolin-2-ona

15 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la 3-(5,6-dimetilbenzimidazol-2-il)-4-hidroxi-1-benzilhidroquinolin-2-ona. El compuesto de título fue obtenido como un sólido de color amarillo-naranja. LC/MS *m/z* 414.2 (MH⁺), R_t 2.47 minutos.

ter-Butil 3-[[3-(5,6-dimetilbenzimidazol-2-il)-2-1-bencilo-4-hidroquinolil] amino] piperidinacarboxilato

20 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 19, Método D utilizando la 1-ter-butoxicarbonil-3-aminopiperidina. El material crudo fue purificado por cromatografía de silica gel (CH₂Cl₂:MeOH 99:1), para producir el compuesto de título como un sólido de color amarillo. LC/MS *m/z* 578.5 (MH⁺), R_t 3.05 minutos.

3-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il)-4-(3-piperidilamino)hidroquinolin-2-ona

ter-Butil 3-[[3-(5,6-dimetilbenzimidazol-2-il)-2-oxo-1-bencilo-4-hidroquinolil]amino] piperidina-carboxilato fue desbencilado como se describe en el Ejemplo 16. El material crudo fue purificado por HPLC de fase reversa, para producir el compuesto de título como un sólido de color amarillo claro. LC/MS *m/z* 388.4 (MH⁺), R_t 1.61 minutos.

Ejemplo Comparativo 45**25 3H-Imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetato**

El etil cianoacetato (1.5 eq) y la 2,3-diaminopiridina (1 eq) se calentaron a 183 °C, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y el sólido de color negro se trituró con éter. El producto deseado fue obtenido de esta manera como un polvo de color marrón oscuro. LC/MS *m/z* 159.1 (MH⁺), R_t 0.44 minutos.

Etil 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetato

30 El 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetato se suspendió en EtOH, y HCL gaseoso se burbujeó a través por 3 horas. La suspensión inicialmente parece que se disuelve, pero un precipitado empieza a formarse casi inmediatamente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y una solución de NaHCO₃ saturada fría fue adicionada cuidadosamente. También se adicionó NaHCO₃ sólido para llevar el pH a un valor de 7.6. La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄). Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía sobre silicagel (MeOH 10% en CH₂Cl₂ con Et₃N 1%) proporcionando el producto deseado como un sólido de color marrón claro. LC/MS *m/z* 206.1 (MH⁺), R_t 0.97 minutos.

4-Amino-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona

40 LiHMDS (3.0 eq) se adicionó al etil 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetato (1.0 eq) en THF a -78°C. Después de 20 minutos, una solución de 2-aminobencenocarbonitrilo (1.1 eq) en THF se adicionó. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó por 3 horas, y luego se dejó en reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se apagó con una solución de NH₄Cl saturado acuoso. Un precipitado formado, se filtró completamente, y se lavó repetidamente con otro para producir el compuesto deseado como un sólido de color marrón claro. LC/MS *m/z* 278.2 (MH⁺), R_t 1.82 minutos.

Ejemplo Comparativo 46**45 6-Morfolin-4-il-3-nitropiridin-2-amina**

La morfolina (4 eq) se adicionó a una suspensión de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (1 eq) en CH₃CN, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C por 5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto deseado como un polvo de color amarillo brillante. LC/MS *m/z* 225.0 (MH⁺), R_t 1.79 minutos.

Etil (5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)acetato

5 A una solución 6-cloro-3-nitropiridin-amina (1.0 eq) en EtOH se le adicionó Pd/C (0.1 eq). El contenedor de reacción se purgó repetidamente con hidrógeno y luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) por 18 horas. Se adicionó etil 3-etoxi-3-iminopropanoato clorhidrato (2.0 eq) en una porción, y la mezcla de reacción se dejó en reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de celite, y el tapón se lavó con EtOH. Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía de silica gel (MeOH al 5% en CH₂Cl₂ con Et₃N al 1%) proporcionando el producto deseado como un sólido de color marrón. LC/MS *m/z* 291.3 (MH⁺), R_t 1.71 minutos.

4-Amino-3-(5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona

10 El compuesto de título fue sintetizado como se describe en el Ejemplo 45, Método E utilizando el etil 2-(5-morfolin-4-ilimidazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetato y 2-aminobencenocarbonitrilo, con un procedimiento de tratamiento final modificado. Después del apagado con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Bajo reposo, un sólido se forma y se precipita fuera de los extractos orgánicos. El precipitado, un sólido de color marrón oscuro, se filtró completamente y se secó. La purificación por cromatografía de fase reversa proporcionó el producto deseado como un sólido de color pardo rojizo. LC/MS *m/z* 363.2 (MH⁺), R_t 2.20 minutos.

Ejemplo Comparativo 47**4-Amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona**

20 LiHMDS (3.0 eq) se adicionó al etil 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilacetato (1.0 eq) en THF a -78°C. Después de 20 minutos, una solución de 2-amino-6 [(2R,6S)-2,5-dimetilmorfolin-4-il]benzonitrilo (1.1 eq) en THF se adicionó. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó por 2 horas y luego se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se apagó con una solución de NH₄Cl saturado acuoso. La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (5 veces) y los extractos orgánicos se recolectaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El producto crudo fue purificado por HPLC. LC/MS *m/z* 391.2 (MH⁺), R_t 2.35 minutos.

Ejemplo Comparativo 48**Etil {5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}acetato**

30 La 6-cloro-3-nitro-2-aminopiridina (1.0 eq) y la 3-(dimetilamino)pirrolidina (1.1 eq) se disolvieron en CH₃CN y se les adicionó diisopropiletilamina (2.0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó. El residuo se trituró con éter y agua y se secó bajo vacío (LC/MS *m/z* 252.2 (MH⁺), R_t 1.09 minutos). El producto aislado (1.0 eq) y 10% de Pd/C (0.1 eq) fueron suspendidos en EtOH anhidro a temperatura ambiente. El matraz de reacción se evacuó y posteriormente se llenó con H₂. La mezcla resultante se dejó agitar bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Luego se adicionó etil 3-etoxi-3-iminopropanoato clorhidrato (2.0 eq) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. La solución luego se filtró a través de Celite y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y se adicionó NH₄OH concentrado hasta que se logra un pH de 11. El NH₄Cl formado de esta manera se filtró completamente. Las dos fases se separaron, y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄). La evaporación del solvente y trituración del residuo con éter produce un polvo de color verde claro. LC/MS *m/z* 318.1 (MH⁺), R_t 1.11 minutos.

4-Amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}quinolin-2(1H)-ona

40 LiHMDS (3.5 eq) se adicionó al etil {5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}acetato (1.0 eq) en THF a -40 °C. Después de 10 minutos, una solución de 2-aminobencenocarbonitrilo (1.1 eq) en THF se adicionó. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó por 1 h y luego se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con NH₄Cl (acuso, saturado). La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (5 veces). El producto se encuentra fuera de la solución orgánica durante las extracciones. La evaporación del solvente bajo presión reducida produjo un sólido de color marrón que se trituró repetidamente con MeOH y acetona para obtener un polvo de color amarillo verdoso. LC/MS *m/z* 390.2 (MH⁺), R_t 1.48 minutos.

Ejemplo Comparativo 49**2-(4-Etilpiperazinil)-6-nitrobencenocarbonitrilo**

50 El 2,6-dinitrobencenocarbonitrilo (1.0 eq) y la etilpiperazina (3.6 eq) se disolvieron en DMF. La solución resultante se calentó a 90°C por 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en H₂O. Un precipitado se formó, el cual se filtró para producir el producto deseado como un sólido de color marrón. LC/MS *m/z* 260.1 (MH⁺), R_t 1.69 minutos.

6-Amino-2-(4-etilpiperazinil)benzenocarbonitrilo

5 El 2-(4-Etilpiperazinil)-6-nitrobenzenocarbonitrilo (1.0 eq) se disolvió en EtOH y EtOAc. El matraz se purgó con N₂, y se adicionó Pd/C al 10% (0.1 eq). El matraz se evacuó y se purgó con H₂ tres veces. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite, y la almohadilla de filtro se lavó con EtOAc. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo. LC/MS *m/z* 231.2 (MH⁺). R_t 1.42 minutos.

4-Amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-etilpiperazin-1-il)quinolin-2(1H)-ona

10 t-BuLi (3.1 eq) se adicionó al etil 2-benzimidazol-2-ilacetato (1.0 eq) y 6-amino-2-(4-etilpiperazinil)benzenocarbonitrilo (1.0 eq) en THF a 0°C. La reacción se agitó durante la noche. La mezcla resultante se apagó con NH₄Cl (acuoso, saturado) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y concentraron al vacío para producir un sólido de color marrón. El material crudo se trituró con CH₂Cl₂ y MeOH para proporcionar un sólido de color marrón claro. LC/MS *m/z* 389.1 (MH⁺), R_t 1.80 minutos.

Ejemplos 50-154

15 Los materiales iniciales 2-aminobenzonitrilos o anhídrido isoatoico, utilizados para sintetizar los Ejemplos 50-154 se reconocen fácilmente por alguien de habilidad en el oficio. Fueron encontrados disponibles comercialmente o sintetizados siguiendo los ejemplos mostrados anteriormente (por ejemplo los Ejemplos 1, 2, y 49). La 6-cloro-1-(fenilmetil)-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona anhídrida fue sintetizada siguiendo los métodos generales de síntesis del anhídrido isoatoico descrito en J. Med. Chem. 1981, 24 (6), 735 y J. Heterocycl. Chem. 1975, 12(3), 565.

20 Los benzimidazol acetatos fueron formados por la reacción de las aril diaminas con etil 3-etoxi-3-iminopropanoato clorhidrato como se muestra en el Ejemplo 1. Las diaminas necesarias utilizadas en la síntesis también se reconocen fácilmente por alguien de habilidad en el oficio y se pueden sintetizar siguiendo los Métodos 1-9. Los isoatoicos anhídridos se acoplaron con los benzimidazol acetatos utilizando los métodos C y D. Los 2-aminobenzonitrilos se acoplaron con los benzimidazol acetatos utilizando el método B, el método de acoplamiento del ejemplo 49, o el procedimiento general establecido a continuación.

Método E

30 LiHMDS (3-4 eq) se adicionó al benzimidazol acetato (1.0 eq) en tHF (a una temperatura constante que oscila de -78°C a 0°C). Después de 20 minutos, una solución del 2-aminobenzonitrilo (1.1 eq) en THF luego se adicionó. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó por 1-3 horas y luego se calentó a aprox. 40°C - 65°C (1 hora a 12 horas). La mezcla se enfrió a 0°C y se apagó con NH₄Cl (acuoso, saturado). La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ o EtOAc, y los extractos orgánicos se recolectaron, se secaron (Na₂SO₄), y se filtraron. La evaporación del solvente bajo presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía de silica gel o HPLC proporcionaron los productos 4 amino quinolinona.

Ejemplo	Nombre	LC/MS <i>m/z</i> (MH ⁺)
50	4-amino-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	389.4
Ejemplo comparativo 51	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	420
Ejemplo comparativo 52	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona	420
Ejemplo comparativo 53	3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il] quinolin-2(1H)-ona	374.2
Ejemplo comparativo 54	3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-2(1H)-ona	408.1
55	4-amino-3-[5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1-metilquinolin-2(1H)-ona	403.2
56	4-amino-3-(6-piperazin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	361.2
Ejemplo comparativo 57	4-amino-3-[6-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	368.2
58	4-amino-3-{5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	389.4
59	4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H benzimidazol-2-il]quinolin-2-(1H)-ona	375.2
60	4-amino-3-(6-metilo-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2-(1H)-ona	376
61	4-amino-3-{5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	390.1
62	4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-fluoro-1Hbenzimidazol-	408.2

	2-il}quinolin-2(1H)-ona	
63	4-amino-3-{5-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	376.2
64	4-amino-3-[5-(4-metilo-1,4-diazepan-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	389.2
65	4-amino-3-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	389.2
66	4-amino-6-cloro-3-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	423
67	etil{4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-il]piperazin-1-il}acetato	447.2
68	4-amino-3-{6-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	403.1
69	3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-aminoquinolin-2(1H)-ona	403.3
70	4-amino-3-[6-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinoli-2(1H)-ona	443.3
Ejemplo comparativo 71	ácido 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-carboxílico	321.2
72	4-amino-5-(metiloxi)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	405.3
73	4-amino-3-{6-[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	403.3
74	ácido {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-il]piperazin-1-il} acético	419.2
Ejemplo comparativo 75	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	386.1
Ejemplo comparativo 76	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	386.1
77	4-amino-3-[5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	389.1
78	4-amino-3-(5-[(2S,5S)-2-[(dimetilamino)metilo]-5-metilmorfolin-4-il]-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	433.3
79	4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	409.2
80	4-amino-6-cloro-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	423.1
81	4-amino-5,6-dicloro-3-{5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	457.2
82	4-amino-5,6-diicloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	443.2
Ejemplo comparativo 83	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[(piridin-2-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona	384.2
Ejemplo comparativo 84	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]quinolin-2(1H)-ona	390.1
Ejemplo comparativo 85	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona	362.2
Ejemplo comparativo 86	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]quinolin-2(1H)-ona	390.2
Ejemplo comparativo 87	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(piridin-2-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona	384.1
88	4-amino-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-5-[(piridin-4-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona	469.2
Ejemplo comparativo 89	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona	307.1
Ejemplo comparativo 90	4-amino-3-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona	321.1
91	4-amino-3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1H-benzimidazol-2-il}-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona	420.2
Ejemplo comparativo 92	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona	362.2
Ejemplo comparativo 93	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]quinoli-2(1H)-ona	390.2
Ejemplo	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-2-	375.1

comparativo 94	(1H)-ona	
95	4-amino-5,6-dicloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	430
96	3-{5-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	391.3
97	4-amino-3-{5-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	404
98	4-amino-3-{5-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	420.4
99	4-amino-6-fluoro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	380
100	4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	407
Ejemplo comparativo 101	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	295
102	4-amino-3-(6-fluoro-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	380
103	4-amino-3-{5-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	377
104	4-amino-6-fluoro-3-(6-fluoro-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	398
105	4-amino-3-[6-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	393
106	4-amino-3-(5-{[2-(metiloxi)otil]oxi}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	351
107	4-amino-3-[4,6-difluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	411
108	4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona	407.1
109	4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	393.1
110	4-amino-5-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	409.1
111	4-amino-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2-(1H)-ona	407.1
112	4-amino-5-cloro-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	423.1
113	4-amino-6-cloro-3-{5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	441
Ejemplo comparativo 114	4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	391.2
115	4-amino-3-(6-tiomorfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	378.4
116	4-amino-3-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	443.1
117	4-amino-3-{6-[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2-(1H)-ona	417.1
118	4-amino-3-[6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	438.3
Ejemplo comparativo 119	4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona	376.3
Ejemplo comparativo 120	4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona	410.2
121	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida	431.3
122	4-amino-3-(5-{[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	431.3
123	4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-6-nitroquinolin-2(1H)-ona	420.2
124	4-amino-3-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	471.1
125	4-amino-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona	403.3
126	4-amino-3-[5-(1-oxidotiomorfolin-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	394.5
127	3-{6-[(4-acetilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}-4-	431.3

	aminoquinolin-2(1H)-ona	
128	4-amino-3-(5-((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)-H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	417.4
129	4-amino-3-(5-((3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonil)-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	417.4
130	4-amino-3-(5-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)carbonil)-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	431.4
131	metil 2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-carboxilato	353.2
132	4-amino-3-[5-(1,3'-bipirrolidin-1'-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	415.5
133	4-amino-3-[5-(piridin-3-iloxi)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	370.2
134	4-amino-5,6-bis(metiloxi)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	435.5
135	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilo-1H-benzimidazol-5-carboxamida	405.3
136	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-metilo-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida	417.2
137	4-amino-3-[5-((5-metilo-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	415.2
138	4-amino-3-[5-((4-ciclohexilpiperazin-1-il)carbonil)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	471.6
139	4-amino-3-[5-((2-piperidin-1-iletil)amino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	403.2
140	etil 4-[[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]amino]piperidina-1-carboxilato	447.3
141	4-amino-3-[5-((5R)-5-((metiloxi)metil]pirrolidin-3-il)amino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	405.2
142	4-amino-3-[5-((piridin-2-ilmetil)amino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	383.3
143	4-amino-3-[5-(piperidin-3-ilamino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	375.2
144	4-amino-5-fluoro-3-[5-((piridin-2-ilmetil)amino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	401.3
145	etil 4-[[2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]amino]piperidina-1-carboxilato	465.5
146	4-amino-5-fluoro-3-[5-(piperidin-3-ilamino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	393.3
Ejemplo comparativo 147	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona	357.1
Ejemplo comparativo 148	4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-bromoquinolin-2(1H)-ona	357.1
Ejemplo comparativo 149	4-amino-3-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	357.1
150	N,N-dimetil-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida	333.1
Ejemplo comparativo 151	4-amino-3-(5-thien-2-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	359.2
152	2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N,N-dimetil-1H-benzimidazol-5-sulfonamida	384.1
153	4-amino-6-yodo-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	501.1
154	4-amino-3-(5-{2-[(dimetilamino)metilo]-morfolin-4-il}-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	419.2

Los ejemplos 155-270

Los ejemplos 155 a 270 mostrados en la siguiente Tabla, fueron sintetizados utilizando los métodos descritos anteriormente tales como Métodos 1-15 y aquellos enunciados en los Esquemas y otros Ejemplos o modificados como evidentes para un experto en el oficio utilizando materiales comercialmente disponibles.

5

Ejemplo	Nombre	LC/MS m/z (MH+)
Ejemplo	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-	547

comparativo 155	il)-7-cloro-6-iodoquinolin-2(1H)-ona	
Ejemplo comparativo 156	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-nitroquinolin-2(1H)-ona	431
Ejemplo comparativo 157	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-metilquinolin-2(1H)-ona	401
Ejemplo comparativo 158	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona	422
Ejemplo comparativo 159	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-cloroquinolin-2(1H)-ona	421
Ejemplo comparativo 160	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona	465
Ejemplo comparativo 161	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carbonitrilo	411
Ejemplo comparativo 162	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	404
Ejemplo comparativo 163	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-bis(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona	447
Ejemplo comparativo 164	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-dicloroquinolin-2(1H)-ona	455
Ejemplo comparativo 165	1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidina-4-carboxamida	531
Ejemplo comparativo 166	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(3-hidroxipropil)mino]quinolin-2(1H)-ona	478
Ejemplo comparativo 167	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	448
Ejemplo comparativo 168	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona	404
Ejemplo comparativo 169	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(4-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona	508
Ejemplo comparativo 170	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-[(2-(dimetilamino)etil)amino]-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	491
Ejemplo comparativo 171	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-il)quinolin-2(1H)-ona	471
Ejemplo comparativo 172	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[4-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
Ejemplo comparativo 173	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona	490
Ejemplo comparativo 174	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6,7-difluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	423
Ejemplo comparativo 175	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(3-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona	508
Ejemplo comparativo 176	1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidina-3-carboxamida	531
Ejemplo comparativo 177	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona	401
Ejemplo comparativo 178	6-(3-acetilfenil)-4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
Ejemplo comparativo 179	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-cloroquinolin-2(1H)-ona	421
Ejemplo comparativo 180	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-fluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-7-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona	491
Ejemplo comparativo 181	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(ciclopropilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona	460
Ejemplo comparativo 182	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]fenil}acetamida	521
Ejemplo comparativo 183	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-2(1H)-ona	503
Ejemplo comparativo 184	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-il)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	472
Ejemplo comparativo 185	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(2-piridin-2-iletil)amino]quinolin-2(1H)-ona	525
Ejemplo	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-	488

comparativo 186	il)-6-fluoro-7-piperidin-1-ilquinolin-2(1H)-ona	
Ejemplo comparativo 187	6-cloro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	298
Ejemplo comparativo 188	etil 1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidina-4-carboxilato	560
Ejemplo comparativo 189	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(1-benzothien-2-il)quinolin-2(1H)-ona	519
Ejemplo comparativo 190	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-pirrolidin-1-ilquinolin-2(1H)-ona	474
Ejemplo comparativo 191	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-(trifluorometil)fenil]quinolin-2(1H)-ona	532
Ejemplo comparativo 192	1-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	494
Ejemplo comparativo 193	etil 1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidina-3-carboxilato	560
Ejemplo comparativo 194	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(4-etilfenil)quinolin-2(1H)-ona	491
Ejemplo comparativo 195	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(2-metilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona	476
Ejemplo comparativo 196	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona	401
Ejemplo comparativo 197	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-(2,4-diclorofenil)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	532
Ejemplo comparativo 198	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[3-(trifluorometil)fenil]quinolin-2(1H)-ona	531
Ejemplo comparativo 199	3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(dimetilamino)quinolin-2(1H)-ona	305
Ejemplo comparativo 200	4-hidroxilo-3-(1H-imidazo[4,5-f]quinolin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	329
Ejemplo comparativo 201	4-hidroxilo-3-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona	279
Ejemplo comparativo 202	ácido 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzoico	525
Ejemplo comparativo 203	4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzamida	524
Ejemplo comparativo 204	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]fenil}acetamida	538
Ejemplo comparativo 205	ácido 3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzoico	525
Ejemplo comparativo 206	ácido 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzoico	525
Ejemplo comparativo 207	N-{3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]fenil}acetamida	538
Ejemplo comparativo 208	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-cloro-6-(2-metilfenil)quinolin-2(1H)-ona	511
Ejemplo comparativo 209	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo	411
Ejemplo comparativo 210	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona	417
Ejemplo comparativo 211	4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]benzamida	506
Ejemplo comparativo 212	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(metoxi)quinolin-2(1H)-ona	434
Ejemplo comparativo 213	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-7-(dimetilamino)quinolin-2(1H)-ona	464
Ejemplo comparativo 214	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)-6-iodoquinolin-2(1H)-ona	555

Ejemplo comparativo 215	ácido 3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzoico	573
Ejemplo comparativo 216	ácido 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-7-piperidin-1-il-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzoico	590
Ejemplo comparativo 217	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(metoxi)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]quinolin-2(1H)-ona	571
Ejemplo comparativo 218	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-8-metilquinolin-2(1H)-ona	401
Ejemplo comparativo 219	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona	422
Ejemplo comparativo 220	3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-metilo-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	374
Ejemplo comparativo 221	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[2-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
Ejemplo comparativo 222	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[3-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
Ejemplo comparativo 223	3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoro-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	396
Ejemplo comparativo 224	3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoro-4-(pirrolidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	382
Ejemplo comparativo 225	3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona	439
226	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	480
227	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	494
228	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
229	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona	480
230	6-cloro-4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	468
231	4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
232	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-3-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	494
233	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	494
234	4-[[1R,2R]-2-aminociclohexil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	494
235	4-[(4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	494
236	4-[[25]-2-amino-3-metilbutil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	482
237	4-[[4-(aminometil)fenil]metilo]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	516
238	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	480
239	4-[[1R]-1-(aminometil)propil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	468
240	4-[[1S]-2-amino-1-(fenilmetil)etil]amino}-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	530
241	6-cloro-4-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	537
242	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]amino]quinolin-2(1H)-ona	570
243	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona	524
244	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(2-piperidin-1-iletal)amino]quinolin-2(1H)-ona	508
245	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona	488

246	6-cloro-4-{{3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	505
247	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piridin-4-ilmetil]amino]quinolin-2(1H)-ona	488
248	6-cloro-4-{{2-(metilamino)etil]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	454
249	6-cloro-4-{{(2-metilo-1-piperidin-4-il-1H-benzimidazol-5-il)metilo]amino}-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	624
250	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(2-pirrolidin-1-iletíl]amino]quinolin-2(1H)-ona	494
251	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(pirrolidin-3-ilamino]quinolin-2(1H)-ona	466
252	4-{{(1R,2R)-2-aminociclohexil]amino}-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	507
253	4-[(4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	507
254	4-{{(4-(aminometil)fenil]metilo}amino)-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	529
255	6-cloro-4-{{2-(metilamino)etil]amino}-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	467
256	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}quinolin-2(1H)-ona	550
257	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]amino]quinolin-2(1H)-ona	583
258	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[(2-pirrolidin-1-iletíl]amino]quinolin-2(1H)-ona	507
259	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(pirrolidin-3-ilamino]quinolin-2(1H)-ona	479
260	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(piperidin-4-ilamino]quinolin-2(1H)-ona	493
261	6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(2-piperidin-2-iletíl]amino]quinolin-2(1H)-ona	508
262	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	506
263	7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-3-ilamino]quinolin-2(1H)-ona	480
264	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[[piperidin-2-ilmetil]amino]quinolin-2(1H)-ona	507
265	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[[2(S)-pirrolidin-2-ilmetil]amino]quinolin-2(1H)-ona	493
266	6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[[2(R)-pirrolidin-2-ilmetil]amino]quinolin-2(1H)-ona	493
267	6-cloro-4-[[2(S)-1-etilpirrolidin-2-il]metilo]amino]-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	521
268	6-cloro-4-[[2(R)-1-etilpirrolidin-2-il]metilo]amino]-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona	521
269	4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[4-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona	493
270	6-(3-aminofenil)-4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona	478

Procedimientos de Ensayos

Ensayos de quinasa in vitro de los receptores tirosina quinasa

- 5 La actividad de la quinasa de diversas proteínas tirosina quinasas, se puede determinar, proporcionando el ATP y un apropiado sustrato de péptido o que contiene la proteína tirosina, y ensayando la transferencia de la fracción fosfato al residuo de la tirosina. Las proteínas recombinantes correspondientes a los dominios citoplasmáticos de los receptores fit-1 (VEGFR1), KDR (VEGFR2), y bFGF fueron expresados en células de insecto Sf9 utilizando un sistema de expresión de Baculovirus (InVitrogen) y se purificaron vía interacción del anticuerpo Glu (para las construcciones etiquetadas Glu-epitope) o por Cromatografía de Ion Metálico (para las construcciones etiquetadas His₆). Para cada
- 10 ensayo, los compuestos de prueba se diluyeron en serie en DMSO, luego se mezclaron con una solución reguladora de reacción de la quinasa apropiada más ATP. La proteína quinasa y un sustrato de péptido biotinilado apropiado se

5 adicionaron para dar un volumen final de 100 μ L, las reacciones se incubaron por 1-2 horas a temperatura ambiente y se pararon, mediante la adición de 50 μ L de EDTA 45 mM, Hepes 50 mM pH 7.5. La mezcla de la reacción detenida (75 μ L) fue transferida a una placa de microtitulación cubierta con estreptavidina (Boehringer Mannheim) y se incubó por 1 hora. El producto del péptido fosforilado se midió con el sistema de fluorescencia en tiempo resuelto DELFIA (Wallac), utilizando un anticuerpo anti-fosfotirosina Eu-marcado PT66 con la modificación de que la solución reguladora del ensayo DELFIA se suplementó con $MgCl_2$ 1 mM para la dilución del anticuerpo. La fluorescencia en tiempo resuelto se leyó en un fluorómetro Wallac 1232 DELFIA. La concentración de cada compuesto para un 50% de inhibición (IC_{50}) fue calculada por regresión no-lineal utilizando software de análisis de datos XL Fit.

10 Flt-1, KDR, y bFGFR quinasas fueron ensayadas en Hepes 50 mM pH 7.0, $MgCl_2$ 2 mM, $MnCl_2$ 10 mM, NaF 1 mM, DTT 1 mM, BSA 1 mg/ml, ATP 2 μ M, y biotin-GGGGQDGKDYIVLPI-NH₂ 0.42 μ M. Flt-1, KDR, y bFGFR quinasas se adicionaron a 0.1 μ g/mL, 0.05 μ g/mL, o 0.1 μ g/mL respectivamente.

Cada uno de los siguientes compuestos fue sintetizado y ensayado utilizando los procedimientos descritos anteriormente:

- 3-[5-[2-(etilnilino)etoxi]-1H-benzimidazol-2-il]-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona;
- 15 3-[5-(4-aminofenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona; 3-{6-[[2-(dimetilamino)etil](metilo) amino]-1H-benzimidazol-2-il]-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona; 4-hidroxi-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(3-amino-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona; N,N-dimetil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida; 3-[5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-4-quinolinacarbonitrilo; 4-amino-3-[5-[2-(4-morfolinil) etoxi]-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[6-(3-amino-1-pirrolidinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)-N,N-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxamida; 4-amino-3-[5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinil)-1H-benzimidazol-6-carboximidamida; 4-amino-3-[5-(4-morfolinil)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(dimetilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(1-piperidinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona;
- 30 4-amino-3-[5-(2-tienil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-[3-(4-morfolinil)propoxi]-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(3,5-dimetil-1-piperazinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona;
- 35 4-amino-3-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[hidroxi(oxido)amino]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(4-metil-1-piperazinil)-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(1-metil-3-piperidinil)oxi]-2(1H)-quinolinona;
- 4-amino-6-cloro-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona;
- 40 4-amino-6-cloro-3-[5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-6-[hidroxi(oxido)amino]-3-[5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-5-[2-(4-morfolinil) etoxi]-3-[5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(2-piridinilmetoxi)-2(1H)-quinolinona; 4-amino-6-fluoro-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-amino-3-[5-[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-1H-benzimidazol-2-il]-6-fluoro-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(metilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(etilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(4-piperidinilmetil) amino]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(4-fluoroanilino)-2(1H)-quinolinona; 4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(1H-benzimidazol-6-ilamino)-2(1H)-quinolinona; 4-anilino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(metoxiamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(1H-imidazol-5-ilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(4-morfolinilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-hidrazino-2(1H)-quinolinona; 4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2(1H)-quinolinona; 4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-metoxietil)amino]-3-[6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-hidroxi)etil]amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-(metoxiamino)-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(3-piperidinilamino)-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[(3-piperidinilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]-2(1H)-quinolinona; 4-[[2-(metilamino)etil]amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(3-pirrolidinilamino)-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-amino-4-metilpentil)amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-amino-3-metilbutil)amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-(3-piperidinilamino)-2(1H)-quinolinona; 4-[(2-aminociclohexil)amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-

quinolinona; 4-[(2-aminociclohexil)amino]-3-[5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-2-il]-2(1H)-quinolinona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-hidroxibenzo[g]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(6-piperazin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(6-metilo-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-[5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; etil {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-il]piperazin-1-il}acetato; 4-amino-3-[6-[metilo(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-aminoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; ácido 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-carboxílico; 4-amino-5-(metiloxi)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-[4-(1-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona]; ácido {4-[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-il]piperazin-1-il} acético; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(2S,5S)-2-[(dimetilamino)metilo]-5-metilmorfolin-4-il]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-[5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5,6-dicloro-3-[5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[(piridin-2-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(piridin-2-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-5-[(piridin-4-ilmetil)oxi]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-metilo-1H-benzimidazol-2-il)-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1H-benzimidazol-2-il]-5-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-morfolin-4-ilquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5,6-dicloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 3-[5-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-fluoro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il]-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-fluoro-3-(6-fluoro-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[4,6-difluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il]-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-cloro-3-[5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-[5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-Nmetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida; 4-amino-3-(5-[[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]carbonil]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-6-nitroquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(1,4'-bipiperidin-1'-ilcarbonil)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(1-oxidotiomorfolin-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 3-[5-[(4-acetilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-benzimidazol-2-il]-4-aminoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-[[3-(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-[[3-(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; metilo 2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-6-carboxilato; 4-amino-3-[5-(1,3'-bipirrolidin-1'-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(piridin-3-iloxi)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5,6-bis(metiloxi)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-

benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilo-1H-benzimidazol-5-carboxamida; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N-metilo-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida; 4-amino-3-{5-[[5-metilo-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[[4-cianohexilpiperazin-1-il]carbonil]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[[2-piperidin-1-iletil]amino]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; etil 4-[[2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]amino]piperidina-1-carboxilato; 4-amino-3-[5-((5R)-5-[(metiloxi)metilo]pirrolidin-3-il)amino]-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-{5-[[piridin-2-ilmetil]amino]-1H-benzimidazol-2-il}quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-[5-(piperidin-3-ilamino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-5-fluoro-3-[5-((piridin-2-ilmetil)amino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; etil 4-[[2-(4-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]amino]piperidina-1-carboxilato; 4-amino-5-fluoro-3-[5-(piperidin-3-ilamino)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-bromoquinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; N,N-dimetil-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxamida; 4-amino-3-(5-tien-2-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-N,N-dimetil-1H-benzimidazol-5-sulfonamida; 4-amino-6-yodo-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-amino-3-(5-[2-((dimetilamino)metilo]morfolin-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-cloro-6-yodoquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-nitroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-cloroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-bromoquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carbonitrilo; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-bis(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-dicloroquinolin-2(1H)-ona; 1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidina-4-carboxamida; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[(3-hidroxi)propil]amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(4-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[4-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-morfolin-4-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6,7-difluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(3-nitrofenil)quinolin-2(1H)-ona; 1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidina-3-carboxamida; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona; 6-(3-acetilfenil)-4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-cloroquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-fluoro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-7-morfolin-4-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(ciclopropilamino)-6-fluoroquinolin-2(1H)-ona; N-[3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]fenil]acetamida; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-fluoro-7-(1H-imidazol-1-il)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[[2-piridin-2-iletil]amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-piperidin-1-il]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; etil 1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidina-4-carboxilato; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(1-benzotien-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-pirrolidin-1-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-(trifluorometil)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-6-[2-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; etil 1-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]piperidina-3-carboxilato; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(4-etilfenil)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-[[2-metilpropil]amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-(2,4-diclorofenil)-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[3-(trifluorometil)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-4-(dimetilamino)quinolin-2(1H)-ona; 4-hidroxi-3-(1H-imidazo[4,5-f]quinolin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-hidroxi-3-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzoico ácido; 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzamida; N-[3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]fenil]acetamida; ácido 3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzoico; ácido 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzoico; N-[3-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]fenil]acetamida; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-cloro-6-(2-metilfenil)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-

3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il]benzamida; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-fluoro-7-(metiloxi)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-7-(dimetilamino)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(dimetilamino)-6-odoquinolin-2(1H)-ona; ácido 3-[4-[(3R)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(1H-imidazol-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzoico; ácido 4-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-7-piperidin-1-il-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzoico; 4-[(3R)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-7-(metiloxi)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-8-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoroquinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-metilo-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[2-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[3-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoro-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-6,7-difluoro-4-(pirrolidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloro-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-3-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(piperidin-4-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[[1R,2R)-2-aminociclohexil]amino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[[4-(4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[[2S)-2-amino-3-metilbutil]amino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[[4-(aminometil)fenil]metilo]amino)-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[[1R)-1-(aminometil)propil]amino]-6-cworo-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 4-[[1S)-2-amino-1-(fenilmetil)etil]amino]-6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[[3-morfolin-4-ilpropil]amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[[2-piperidin-1-iletil]amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[[piridin-3-ilmetil]amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil] amino]-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[[piridin-4-ilmetil]amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-[[2-(metilamino)etil]amino]-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-[[2-metilo-1-piperidin-4-il-1H-benzimidazol-5-il] metilo] amino]-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol -2-il)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[[2-pirrolidin-1-iletil]amino] quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(pirrolidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 4-[[1R,2R)-2-aminocyaohexil] amino]-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-[[4-(4-aminociclohexil)amino]-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-[[4-(aminometil) fenil]metilo]amino)-6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-[[2-(metilamino) etil]amino]-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino] quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[[2-pirrolidin-1-iletil]amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[[pirrolidin-3-ilamino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(piperidin-4-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-[[2-piperidin-2-iletil]amino]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona; 7-cloro-3-(5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-4-(piperidin-3-ilamino)quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[(piperidin-2-ilmetil)amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[[2S)-pirrolidin-2-ilmetil]amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-[[2R)-pirrolidin-2-ilmetil]amino]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-[[2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metilo]amino]-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 6-cloro-4-[[2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metilo]amino)-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona; 4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-[4-(metiloxi)fenil]quinolin-2(1H)-ona; y 6-(3-aminofenil)-4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona.

55 Cada uno de los compuestos anteriores mostró un valor de IC₅₀ de menos de 10 µM en relación con VEGFR1, VEGFR2, y bFGF.

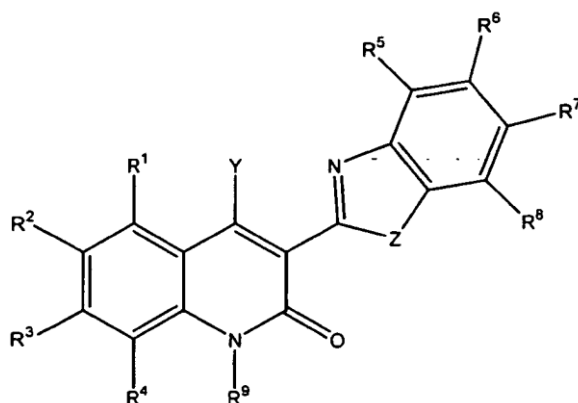
Se debería entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con la invención pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo. Como las estructuras químicas dentro de esta especificación solamente pueden representar una de las formas tautoméricas posibles, se debería entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

60 Se debe entender que la invención no se limita a las modalidades publicadas en este documento para ilustración, sino que abarca todas las formas de estas que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, -NHOH, grupos -N(alquilo)OH, -grupos N(arilo)OH, grupos -N(alquilo)O-alquilo, grupos -N(arilo)O-alquilo, grupos -N(alquilo)O-arilo, y grupos -N(arilo)O-arilo; y

5 R^{22} se selecciona del grupo que consiste de los grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos; y además en donde al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 , o R^8 se
 10 selecciona del grupo que consiste de los grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil saturados sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliiloxialquilo sustituidos y no sustituidos; grupos -OR¹⁹ en donde R¹⁹ se
 15 selecciona del grupo que consiste de los grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, - grupos C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diheterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (heterocicliil)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliiloxialquilo sustituidos y no sustituidos; -grupos NR²⁰R²¹ en donde R²⁰ se selecciona del grupo que consiste de los grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos; -grupos NR²⁰R²¹ en donde R²¹ se selecciona del grupo que consiste de los grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos, -C(=O) H, grupos -C(=O)-arilo, -C(=O)NH₂, -grupos C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicliilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliiloxialquilo sustituidos y no sustituidos; y grupos -C(=O)R²⁵ en donde R²⁵ se selecciona del grupo que consiste de H, -NH₂, los grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos -NH(heterocicliil), grupos -N(heterocicliil) (alquilo), grupos -N(heterocicliil)(arilo), grupos -N(heterocicliil)₂, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicliil sustituidos y no sustituidos.

2. El uso de un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, en la fabricación de un medicamento para el
 40 5-FU o CPT-11



I

en donde,

45 Y se selecciona del grupo que consiste de -OH, SH, los grupos alquiltio, grupos ariltio, grupos -OR¹⁰, grupos -C(=O)-R¹¹, grupos -NR¹²R¹³, -CN, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos aralquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y

no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterociciloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

Z se selecciona del grupo que consiste de O, S, y grupos NR¹⁴;

R¹, R², R³, y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO₂, -OH, grupos -OR¹⁵, grupos -NR¹⁶R¹⁷, grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios, y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos -C(=O)R¹⁸;

R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, Cl, Br, F, I, -NO₂, -OH, grupos -OR¹⁹, grupos -NR²⁰R²¹, -SH, grupos -SR²², grupos -S(=O)R²³, grupos -S(=O)₂R²⁴, -CN, grupos amidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos guanidinilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo primarios, secundarios, y terciarios sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquenilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquinilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos -C(=O)R²⁵, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alcoxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociciloxialquilo sustituidos y no sustituidos;

R⁹ y R¹⁴ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, -OH, grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, -NH₂, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)amino sustituidos y no sustituidos, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, y grupos -C(=O)-arilo;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste de los grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, -C(=O)NH₂, grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)(arilo), grupos -N(arilo)₂, grupos -C(=O)NH(heterocicilil), grupos -C(=O)N(heterocicilil)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(heterocicilil), y grupos -C(=O)N(arilo)(heterocicilil);

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste de H, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos -NH(alquilo), grupos -NH(arilo), grupos -N(alquilo)₂, grupos -N(arilo)₂, grupos -N(alquilo)(arilo), grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos -NH(heterocicilil), grupos -N(heterocicilil)₂, grupos -N(alquilo)(heterocicilil), y grupos arilo sustituidos y no sustituidos;

R¹² se selecciona del grupo que consiste de H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste de H, grupos alquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, -OH, grupos alcoxi, grupos ariloxi, -NH₂, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos arilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos diarilaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)aminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos alquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos arilamino sustituidos y no sustituidos, grupos dialquilamino sustituidos y no sustituidos, grupos diarilamino sustituidos y no sustituidos, grupos (alquilo)(arilo)amino sustituidos y no sustituidos, -C(=O)H, grupos -C(=O)-alquilo, grupos -C(=O)-arilo, grupos -C(=O)O-alquilo, grupos -C(=O)O-arilo, -C(=O)NH₂, - grupos -C(=O)NH(alquilo), grupos -C(=O)NH(arilo), grupos -C(=O)N(alquilo)₂, grupos -C(=O)N(arilo)₂, grupos -C(=O)N(alquilo)(arilo), grupos -C(=O)-heterocicilil, grupos -C(=O)-O-heterocicilil, grupos -C(=O)NH(heterocicilil), grupos -C(=O)-N(heterocicilil)₂, grupos -C(=O)-N(alquilo)(heterocicilil), grupos -C(=O)-N(arilo)(heterocicilil), grupos heterocicililaminoalquilo sustituidos y no sustituidos, grupos hidroxialquilo sustituidos y no

- 5 ariloxialquilo sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicloalquilo sustituidos y no sustituidos, y grupos heterociciloxialquilo sustituidos y no sustituidos; y grupos $-C(=O)R^{25}$ en donde R^{25} se selecciona del grupo que consiste de H, $-NH_2$, grupos $-NH(\text{alquilo})$, grupos $-NH(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{alquilo})_2$, grupos $-N(\text{arilo})_2$, grupos $-N(\text{alquilo})(\text{arilo})$, grupos $-NH(\text{heterocicilil})$, grupos $-N(\text{heterocicilil})(\text{alquilo})$, grupos $-N(\text{heterocicilil})(\text{arilo})$, grupos $-N(\text{heterocicilil})_2$, grupos arilo sustituidos y no sustituidos, grupos ariloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos.
- 10 3. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde Y se selecciona del grupo que consiste de los grupos $-OR^{10}$, grupos $-NR^{12}R^{13}$, y los grupos alquilo sustituidos y no sustituidos.
- 10 4. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde Y es un grupo $-NR^{12}R^{13}$ y R^{12} y R^{13} son ambos H.
- 5 5. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde Z es un grupo $-NR^{14}$.
6. El medicamento o el uso de la reivindicación 5, en donde R^{14} es un H.
- 15 7. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de $-H$, los grupos alcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterocicilalcoxi sustituidos y no sustituidos, grupos heterociciloxi sustituidos y no sustituidos, y grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos.
8. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, NO_2 , los grupos heterocicilil sustituidos y no sustituidos, y los grupos heterocicilalcoxi sustituidos y no sustituidos.
- 20 9. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde R^6 o R^7 es un grupo alquilo.
- 20 10. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde R^6 o R^7 es un grupo OR^{19} y R^{19} es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heterocicilil, o un grupo heterocicilalquilo.
11. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde R^1 es F.
12. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde R^9 es H.
- 25 13. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde uno de R^6 o R^7 es un grupo heterocicilil sustituido o no sustituido.
14. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde, uno de R^6 o R^7 es un grupo heterocicilil sustituido o no sustituido que comprende al menos un átomo de O o N.
- 30 15. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde uno de R^6 o R^7 es un grupo heterocicilil sustituido o no sustituido seleccionado de morfolina, piperazina, piperidina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pirrolidina, pirazol, pirrol, tiomorfolina, tiomorfolina en la cual el átomo de S del grupo tiomorfolina se une a uno o más átomos de O, homopiperazina, benzimidazol, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, tiofeno, furano, pirano, tetrahidrotiofeno, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, o piridina.
- 35 16. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde uno de R^6 o R^7 es una piperazina sustituida o no sustituida.
17. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en donde el compuesto es la 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, un tautómero de esta, o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

5 **Documentos de patentes citadas en la descripción**

- WO 9813350 A [0008]
- WO 0155114 A [0008]
- WO 0152904 A [0008]
- WO 0152875 A [0008]
- 10 • US 6258951 B [0008]
- EP 1086705 A [0008]
- WO 0027379 A [0008]
- DE 19841985 [0008]
- WO 9910349 A [0008]
- 15 • US 5763441 A [0008]
- WO 9734876 A [0008]
- WO 0102369 A [0008]
- WO 0153268 A [0008]
- WO 0129025 A [0009]
- 20 • WO 0162251 A [0009]
- WO 0162252 A [0009]
- WO 0128993 A [0009]
- WO 9748694 A [0011]
- WO 9218483 A [0012]
- 25 • US 5801212 A, Okamoto [0013]
- JP 8029973 A [0013]
- JP 7043896 A [0013]
- JP 6009952 A [0013]
- JP 63258903 A [0013]
- 30 • EP 797376 A [0013]
- DE 2363459 [0013]
- WO 0222598 A [0014]
- US 2002107392 A [0014]
- US 2003028018 A [0014]
- 35 • WO 0071129 A [0015]
- US 2002103230 A [0016]
- US 4287341 A [0136]

- US 5716993 A [0136]

Literatura no-patente citada en la descripción

- Folkman, J. *Scientific American*, 1996, vol. 275, 150-154 [0002]
- 5 • Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors. **Lymboussaki, A.** Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology. Haartman Institute, 1999 [0002] [0004]
- Mustonen, T. et al. *J. Cell Biology*, 1995, vol. 129, 895-898 [0004]
- van der Geer, P. et al. *Ann Rev. Cell Biol.*, 1994, vol. 10, 251-337 [0004]
- Ullrich, A. et al. *Cell*, 1990, vol. 61, 203-212 [0004]
- 10 • Shibuya, M. et al. *Oncogene*, 1990, vol. 5, 519-525 [0005]
- Terman, B. et al. *Oncogene*, 1991, vol. 6, 1677-1683 [0005]
- Aprelikova, O. et al. *Cancer Res.*, 1992, vol. 52, 746-748 [0005]
- Ferrara, N. et al. *Endocrinol. Rev.*, 1997, vol. 18, 4-25 [0006]
- DeVries, C. et al. *Science*, 1992, vol. 255, 989-991 [0006]
- 15 • Quinn, T. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1993, vol. 90, 7533-7537 [0006]
- Connolly, D. et al. *J. Biol. Chem.*, 1989, vol. 264, 20017-20024 [0006]
- Connolly, D. et al. *J. Clin. Invest.*, 1989, vol. 84, 1470-1478 [0006]
- Ferrara, N. et al. *Endocrino. Rew.*, 1997, vol. 18, 4-25 [0006]
- Leung, D. et al. *Science*, 1989, vol. 246, 1306-1309 [0006]
- 20 • Plouet, J. et al. *EMBO J*, 1989, vol. 8, 3801-3806 [0006]
- Ukrainets, I. et al. *Tet. Lett.*, 1995, vol. 42, 7747-7748 [0010]
- Ukrainets, I. et al. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii*, 1992, vol. 2, 239-241 [0010]
- Ukrainets, I. et al. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii*, 1993, vol. 1, 105-108 [0010]
- Ukrainets, I. et al. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii*, 1993, vol. 8, 1105-1108 [0010]
- 25 • Ukrainets, I. et al. *Chem. Heterocyclic Comp.*, 1997, vol. 33, 600-604 [0010]
- Greene, T.W. ; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 1999 [0070]
- Remingtons Pharmaceutical Sciences. Mack Pub. Co, 1991 [0108]
- *J. Med. Chem.*, 1981, vol. 24 (6), 735 [0135] [0251]
- *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, vol. 12 (3), 565 [0135] [0251]
- 30 • *J. Med. Chem.*, 2001, vol. 44 (6), 917-922 [0137]
- Koga, H. et al. *Tet. Let.*, 1995, vol. 36 (1), 87-90 [0139]
- Fukuyama, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, vol. 116, 3125-3126 [0139]
- Anderson, B.A. et al. *J. Org. Chem.*, 1998, vol. 63, 8224-828 [0140]