

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 383**

51 Int. Cl.:
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10160517 .8**
96 Fecha de presentación: **24.09.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **2210607**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2010**

54 Título: **N-[3-FLUORO-4-{{6-(METILOXI)-7-[(3-MORFOLIN-4-ILPROPILO)OXI]QUINOLIN-4-IL}OXI)FENIL]-N'-(4-FLUOROFENIL)CICLOPROPAN-1,1-DICARBOXAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.**

30 Prioridad:
26.09.2003 US 506181 P
09.01.2004 US 535377 P
04.06.2004 US 577384 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.12.2011

73 Titular/es:
Exelixis, Inc.
170 Harbor Way P.O. Box 511
South San Francisco, CA 94083-0511, US

72 Inventor/es:
Bannen, Lynne Canne;
Chan, Diva Sze-Ming;
Chen, Jeff;
Dalrymple, Lisa Esther;
Forsyth, Timothy Patrick;
Huynh, Tai Phat;
Jammalamadaka, Vasu;
Khoury, Richard George;
Leahy, James William;
Mac, Morrison B.;
Mann, Grace;
Mann, Larry W.;
Nuss, John M.;
Parks, Jason Jevious;
Takeuchi, Craig Stacy;
Wang, Yong y
Xu, Wei

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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).

ES 2 371 383 T3

DESCRIPCIÓN

N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida para el tratamiento del cáncer

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes de patente provisionales de Estados Unidos 60/506,181, solicitada el 26 de septiembre del 2003, titulada "Moduladores de c-Met y método de uso", que menciona a Bannen, Lynne et al. como inventores, 60/535,377 solicitada el 9 de enero de 2004 "Moduladores de c-Met y método de uso", que nombra a Bannen, Lynne et al. como inventores y 60/577,384, solicitada el 4 de junio del 2004, titulada "Síntesis de moduladores quinasa de quinolina y quinazolina", que nombra a Bannen, Lynne et al. como inventores

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] Este documento se refiere a compuestos para modular la actividad enzimática de proteína quinasa para modular las actividades celulares, tales como proliferación, diferenciación, muerte celular programada, migración y quimioinvasión. Incluso más específicamente, el documento se refiere a quinazolininas y quinolininas que inhiben, regulan y/o modulan los mecanismos de transducción de señales de los receptores de quinasa en relación con los cambios en actividades celulares tal como se han mencionado anteriormente, composiciones que contienen estos compuestos, métodos de utilización de éstos para tratar enfermedades y condiciones dependientes de quinasa, síntesis de los compuestos, así como procesos para formular los compuestos para fines farmacéuticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Las mejoras en la especificidad de los agentes utilizados para tratar el cáncer es de considerable interés debido a los beneficios terapéuticos que tendrían lugar si se pudieran reducir los efectos secundarios asociados con la administración de estos agentes. Habitualmente, las mejoras importantes en el tratamiento del cáncer están asociadas con la identificación de agentes terapéuticos que actúan a través de mecanismos nuevos.

[0004] Las proteína quinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas, en particular, grupos hidroxilo en los residuos de tirosina, serina y treonina de proteínas. Las consecuencias de esta actividad aparentemente simple son sorprendentes: diferenciación y proliferación celular; es decir, prácticamente todos los aspectos de la vida celular que de una manera u otra dependen de la actividad de proteína quinasa. Además, la actividad anormal de proteína quinasa se ha relacionado con un huésped de trastornos, que varían desde enfermedades relativamente no mortales, tales como la psoriasis, hasta enfermedades extremadamente virulentas, tales como glioblastoma (cáncer de cerebro).

[0005] Las proteína quinasas se pueden clasificar como de tipo receptor o de tipo no receptor. Las tirosina quinasas de tipo receptor presentan una parte extracelular, una transmembrana y una intracelular, mientras que las tirosina quinasas de tipo no receptor son totalmente intracelulares.

[0006] Las tirosina quinasas de tipo receptor están comprendidas de un gran número de receptores transmembrana con diversa actividad biológica. De hecho, se han identificado aproximadamente 20 subfamilias diferentes de tirosinas quinasas de tipo receptor. Una subfamilia de tirosinas quinasas, designada como subfamilia HER, está comprendida de EGFR (HER¹), HER², HER³, y HER⁴. Los ligandos de esta subfamilia de receptores identificada hasta ahora incluyen factor de crecimiento epitelial, TGF-alfa, anfiregulina, HBEGF, betacelulina y heregulina. Otra subfamilia de estas tirosinas quinasas de tipo receptor es la subfamilia de la insulina, la cual incluye INS-R, IGF-1R, y IR-R. La subfamilia de PDGF incluye los receptores PDGF-alfa y beta, CSFIR, c-Kit y FLK-II. También está la familia de FLK, que está comprendida del receptor del dominio de inserción de quinasa (KDR), quinasa-1 de hígado fetal (FLK-1), quinasa-4 de hígado fetal (FLK-4) y la tirosina quinasa-1 de tipo fms (flt-1). Las familias de PDGF y FLK se consideran normalmente juntas debido a las similitudes de los dos grupos. Para una discusión detallada de las tirosinas quinasas de tipo receptor, véase Plowman et al., DN&P 7(6): 334-339, 1994.

[0007] El tipo no receptor de tirosinas quinasas también está comprendida de numerosas subfamilias, incluyendo Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, y LIMK. Cada una de estas subfamilias se divide además en receptores variantes. Por ejemplo, la subfamilia de Src es una de las más grandes e incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, y Yrk. La subfamilia de Src de enzimas se ha relacionado con la oncogénesis. Para una discusión en detalle del tipo no receptor de las tirosinas quinasa, véase Bolen, Oncogene, 8:2025-2031 (1993).

[0008] Dado que las proteínas quinasas y sus ligandos juegan papeles claves en varias actividades celulares, la desregulación de la actividad enzimática de proteína quinasa puede conducir a propiedades celulares alteradas, tales como un crecimiento celular no controlado asociado con cáncer. Además de las indicaciones oncológicas, la señalización de quinasa alterada está implicada en numerosas otras enfermedades patológicas. Estas incluyen, pero sin limitación: trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, y

enfermedades degenerativas. Por lo tanto, tanto las proteína quinasas de tipo receptor como las de tipo no receptor son dianas atractivas para el descubrimiento de fármacos de molécula pequeña.

[0009] Un objetivo particularmente atractivo para el uso terapéutico de la modulación de quinasas se refiere a las indicaciones oncológicas. Por ejemplo, la modulación de la actividad de proteína quinasa para el tratamiento del cáncer se ha demostrado que es satisfactoria con la aprobación por la FDA de Gleevec® (mesilato de imatinib, producido por Novartis Pharmaceutical Corporation of East Hanover, NJ) para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (CML) y cánceres de estroma gastrointestinal (GIST). Gleevec es un inhibidor de quinasas c-Kit y Abl.

[0010] La modulación (particularmente la inhibición) de la proliferación celular y la angiogénesis, dos procesos celulares claves necesarios para el crecimiento y la supervivencia tumoral (Matter A. Drug Disc Technol 2001 6, 1005-1024), es un objetivo atractivo para el desarrollo de fármacos de molécula pequeña. La terapia antiangiogénica representa una estrategia potencialmente importante para el tratamiento de tumores sólidos y otras enfermedades asociadas con una vascularización desregulada, incluyendo enfermedad isquémica de las arterias coronarias, retinopatía diabética, psoriasis y artritis reumatoide. Además, los agentes antiproliferativos celulares son deseables para ralentizar o detener el crecimiento de tumores.

[0011] Una diana particularmente atractiva para la modulación de moléculas pequeñas, con respecto a la actividad antiangiogénica y antiproliferativa es cMet. La quina, c-Met, es el miembro prototípico de una subfamilia de tirosina quinasas receptoras heterodiméricas (RTKs) que incluyen Met, Ron y Sea. La expresión de c-Met tiene lugar en una amplia variedad de tipos de células que incluyen células epiteliales, endoteliales y mesenquimales donde la activación del receptor induce la migración, invasión y proliferación celular y otras actividades biológicas asociadas con el "crecimiento celular invasivo". Por tanto, la transducción de señales a través de la activación del receptor c-Met es responsable de muchas de las características de las células tumorales.

[0012] El ligando endógeno para c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), un potente inductor de la angiogénesis, también conocido como "factor de dispersión" (SF). La unión de HGF a c-Met induce la activación del receptor a través de la autofosforilación dando lugar a un incremento de la señalización dependiente del receptor, lo cual induce el crecimiento y la invasión celular. Se ha observado que los anticuerpos anti-HGF o antagonistas de HGF inhiben la metástasis tumoral *in vivo* (Véase: Maulik et al Cytokine & Growth Factor Reviews 2002 13, 41-59).

[0013] La progresión del crecimiento tumoral requiere el reclutamiento de nuevos vasos sanguíneos en el tumor a partir de vasos preexistentes, así como la invasión, adhesión y proliferación de células malignas. Por consiguiente, se ha demostrado que la sobreexpresión de c-Met en una amplia variedad de tipos de tumores, incluyendo mama, colon, renal, pulmón, célula escamosa, leucemia mieloide, hemangiomas, melanomas, astrocitomas y glioblastomas. Adicionalmente, se han identificado mutaciones activantes en el dominio quinasa de c-Met en papiloma renal esporádico y carcinoma de célula escamosa. (Véase: Maulik et al Cytokine & growth Factor reviews 2002 13, 41-59; Longati et al Curr Drug Targets 2001, 2, 41-55; Funakoshi et al Clinica Chimica Acta 2003 1-23). De este modo, la modulación de c-Met es deseable como medio para tratar el cáncer y enfermedades relacionadas con el cáncer.

[0014] Los receptores de Eph comprenden la familia más amplia de tirosina quinasa receptoras y se dividen en dos grupos, EphA y EphB, en base a su homología de secuencia. Los ligandos para los receptores Eph son efrina, que están anclados a la membrana. Los ligandos de efrina A se unen preferentemente a receptores de EphA, mientras que los ligandos de efrina B se unen a receptores de EphB. La unión de efrina a los receptores de Eph provoca la autofosforilación del receptor y habitualmente requiere una interacción célula-célula ya que tanto el receptor como el ligando están unidos a membrana.

[0015] La sobreexpresión de receptores de Eph se ha relacionado con una mayor proliferación celular en una variedad de tumores (Zhou R 1998 Pharmacol Ther. 77, 151-181; Kiyokawa E, Takai S, Tanaka M et al 1994 Cancer Res 54, 3645-3650; Takai N Miyazaki T, Fujisawa K, Nasu K y Miyakawa. 2001 Oncology reports 8, 567-573). La familia de tirosina quinasas de receptor de Eph y sus ligandos de efrina juegan papeles importantes en una variedad de procesos durante el desarrollo embrionario y también en la angiogénesis patológica y potencialmente la metástasis. Por lo tanto, la modulación de actividad de quinasas receptoras de Eph debe proporcionar medios para tratar o prevenir estados patológicos asociados con la proliferación anormal de células, tales como los descritos anteriormente.

[0016] La inhibición de la transducción de señales de EGF, VEGF y efrina evitará la proliferación celular y la angiogénesis, dos procesos celulares claves necesarios para el crecimiento tumoral y la supervivencia (Matter A. Drug Disc. Technol. 2001 6, 1005-1024). Los receptores de EGF y VEGF son dianas descritas previamente para la inhibición de moléculas pequeñas. KDR y flt-4 son ambos receptores de VEGF.

[0017] Una diana particularmente atractiva para la modulación de moléculas pequeñas es c-Kit. El proto-oncogén c-kit se identificó por primera vez como el componente oncogénico del virus del sarcoma felino de Hardy-Zuckerman 4 transformante agudo (Besmer et al Nature 1986 320:415-421). c-Kit (también denominado del receptor del factor de células madre o receptor del factor steel) es una tirosina quinasa receptora (RTK) de tipo 3 que pertenece a la

subfamilia de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas. c-Kit se une al ligando factor de células madre (SCF) y desencadena sus múltiples mecanismos de transducción de señales incluyendo las quinasas de la familia Src, quinasa de fosfatidil-inositol 3, la cascada de Ras-Raf-Map quinasas, y fosfolipasa C (Broudy et al Blood 1999 94: 1979-1986; Lennartsson et al Oncogene 1999 18: 5546-5553 ; Timokhina et al EMBO J 1998 17:6250-6262; Chian et al Blood 2001 98(5) 1365-1373; Blume-Jensen et al Curr Biol 1998 8:779-782; Kissel et al EMBO J 2000 19:1312-1326; Lennartsson et al Oncogene 1999 18: 5546-5553; Sue et al Blood, 199892:1242-1149; Lev et al EMBO J 1991 10:647-654). Se requiere c-Kit para la hematopoyesis, melanogénesis y gametogénesis normales. c-Kit se expresa en mastocitos, melanocitos, células epiteliales de mama y las células intersticiales de Cajal (ICC). En los mastocitos, se requiere no sólo para la diferenciación, maduración, quimiotaxis y haptotaxis, sino también para la inducción de la supervivencia y proliferación.

[0018] Las mutaciones en c-kit se han implicado en enfermedades humanas. Las mutaciones en el dominio yuxtamembrana se hallan en muchos tumores estromales gastrointestinales humanos, y las mutaciones en el dominio quinasa se hallan en mastocitosis, tumores de células germinales, leucemia mieloide aguda (AML), linfoma NK y otros trastornos hematológicos (Hirota et al Science 1998 279:577-580; Singer et al J Clin Oncol 2002 20:3898-3905; Longley et al Proc Natl Aca Sci USA 1999: 1609-1614; Tian et al Am J Pathol 1999 154: 1643-1647; Beghini et al Blood 2000 95:726-727; Hongyo et al Cancer Res 2000 60: 2345-2347). Estas mutaciones dan lugar a actividad tirosina quinasa independiente del ligando, autofosforilación de c-kit, proliferación celular no controlada y estimulación de mecanismos de señalización cascada abajo. La sobreexpresión de c-Kit y el ligando de c-Kit también se ha descrito en otros tumores que incluyen el cáncer de pulmón de célula pequeña, neuroblastomas, tumores ginecológicos y carcinoma de colon, que podría dar lugar a la activación de c-Kit autocrina o paracrina.

[0019] La sobreexpresión de c-Kit también se ha implicado en el desarrollo de neoplasia asociada con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). Las mutaciones en gen supresor del tumor *NF1* conducen a una deficiencia en neurofibromina, una proteína activante de GTPasa para Ras. Esta deficiencia da lugar a una proliferación anormal de células Schwann en el sistema nervioso periférico y predispone los individuos afectados a tumores de las vainas nerviosas periféricas (neurofibromas), astrocitomas (gliomas de vía óptica), discapacidades en el aprendizaje, convulsiones, apoplejías, macrocefalia, anomalías vasculares y leucemia mielomonocítica juvenil (Lynch & Gutmann Neurol Clin 2002 20:841-865). Los experimentos genéticos en ratonas demuestran que la haploinsuficiencia en *NF1* rescata parcialmente algunos de los fenotipos asociados con mutaciones en el gen para c-Kit, indicando que estos genes actúan a lo largo de un mecanismo de desarrollo común (Ingram, et al. J. Exp Med 2000 191: 181-187). Además, c-Kit se expresa en células de schwannoma de pacientes con NF1, pero no en células de Schwann normales (Ryan et al J Neurosci Res 1994 37:415-432). Estos datos indican que una expresión de c-Kit elevada y la sensibilidad al factor de células madre pueden jugar papeles importantes en el desarrollo de trastornos proliferativos asociados con NF-1. Por lo tanto, los inhibidores de c-Kit pueden ser agentes quimioterapéuticos efectivos para el tratamiento de pacientes con NF-1.

[0020] Los GISTs son los tumores mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal, y en general son resistentes a quimioterapia y terapia por radiación. Sin embargo, los resultados recientes con el inhibidor de c-Kit/BCR-Abl STI571 indican que el reconocimiento de c-Kit puede ser una estrategia terapéutica eficaz para esta enfermedad (Eisenberg & Mehren Expert Opin Pharmacother 2003 4:869-874). La enfermedad con mastocitos malignos sugiere a menudo un pronóstico extremadamente pobre y no se han identificado agentes quimioterapéuticos efectivos fiables (Marona et al Leuk Res 200125:583-594). Los trastornos sistémicos de mastocitos se han tratado con interferón-alfa, aunque la efectividad de esta terapia ha sido variable (Lehmann&Lammle Ann Hematol 1999 78:483-484; Butterfield Br J Dermatol 1998 138: 489-495). Por lo tanto, la c-Kit activada podría servir como una diana terapéutica en GISTs y enfermedad de mastocitos, así como otros trastornos asociados con c-Kit activada.

[0021] La Flt-3 se expresa normalmente en células progenitoras hematopoyéticas y un subgrupo de células mieloides y linfoides maduras, donde modula la supervivencia y proliferación celular. Flt-3 se activa constitutivamente a través de la mutación, en la región yuxtamembrana o en el bucle de activación del dominio quinasa, en un gran proporción de pacientes con AML (Reilly Leuk Lymphoma 2003 44: 1-7). Además, las mutaciones en flt-3 se correlacionan significativamente con un pronóstico pobre en pacientes con AML (Sawyers Cancer Cell 2002 1: 413-415).

[0022] Por consiguiente, es deseable la identificación de compuestos de molécula pequeña que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de quinasas, incluyendo particularmente c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, y flt-4, como medio para tratar o prevenir los estados patológicos asociados con la proliferación anormal de células y angiogénesis, y es un objeto de la presente invención.

[0023] Se ha observado que las quinolinas y quinazolinonas que llevan sustitución, por ejemplo en las dos, cuatro, seis y siete posiciones de sus sistemas anulares fusionados son dianas particularmente atractivas para la inhibición de quinasa por un número de grupos. Los inhibidores de quinasa de quinolinas y quinazolinonas convencionales presentan habitualmente una sustitución bastante simple sobre el sistema anular de diez miembros fusionado a quinolina o quinazolinona, pero recientemente se están describiendo moléculas más complejas. Por ejemplo, se ha descrito previamente en las solicitudes de patente provisionales de Estados Unidos 60/506,181 y 60/535,377, que

ciertas quinolinas y quinazolininas son particularmente adecuadas como moduladores de quinasa, más particularmente inhibidores de, por ejemplo, c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, y flt-4. Estas moléculas, en algunos casos, son particularmente complejas y aunque se pueden producir mediante métodos convencionales, son deseables rutas más eficaces, especialmente en el sector farmacéutico.

[0024] Los métodos convencionales de producción de quinolinas y quinazolininas con los patrones de sustitución mencionados anteriormente implican normalmente la construcción lineal de una plantilla de quinolina o quinazolina tras lo cual se añaden sustituciones relativamente simples. Con la previsión de una sustitución más compleja sobre quinolinas y quinazolininas (*vide supra*), por ejemplo, cadenas laterales que contienen sistemas cíclico y bicíclicos con múltiples grupos funcionales, los métodos convencionales de síntesis se vuelven problemáticos debido a las reacciones lineales o en serie utilizadas. De hecho, a medida que dichas moléculas se vuelven más complejas y se reconoce la utilidad de dichos grupos complejos, el sistema anular de quinolinas y quinazolininas se vuelve más una subestructura que una estructura principal de dichos inhibidores. De este modo, es deseable hallar métodos de síntesis más eficientes, particularmente síntesis convergentes que son objeto de esta invención. EP-A-1 153 920 describe derivados de quinolina y derivados de quinazolina que se dice que tienen actividad antitumoral.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

[0025] En un aspecto, la presente memoria proporciona compuestos para modular la actividad quinasa y métodos de tratar enfermedades mediadas por la actividad quinasa que utilizan los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos. Entre las enfermedades mediadas por actividad quinasa se incluyen, pero sin limitación, enfermedades caracterizadas en parte por la migración, invasión, proliferación y otras actividades biológicas asociadas con el crecimiento celular invasivo. En particular esta memoria se refiere a la modulación, incluso más particularmente la inhibición de c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, y flt-4.

[0026] En otro aspecto, la memoria proporciona métodos de cribado de moduladores de la actividad de c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, y flt-4. Los métodos comprenden combinar una composición de la memoria, una quinasa, por ejemplo c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4, y por lo menos un agente candidato y determinar el efecto del agente candidato en la actividad de c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4.

[0027] En otro aspecto, la memoria también proporciona kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes rellenos de uno o más de los ingredientes de compuestos farmacéuticos y/o composiciones de la presente memoria, incluyendo, una o más quinasas, por ejemplo, c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4, moduladores de la actividad enzimática tal como se describen aquí. Dichos kits pueden incluir también, por ejemplo, otros compuestos y/o composiciones (por ejemplo, diluyentes, potenciadores de la permeación, lubricantes y similares), un dispositivo o dispositivos para administrar los compuestos y/o composiciones, e instrucciones escritas en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, utilización o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuyas instrucciones pueden reflejar también la aprobación por la agencia de fabricación, utilización o venta para la administración humana.

[0028] En otro aspecto, la memoria proporciona un agente de diagnóstico que comprende un compuesto de la memoria y, opcionalmente, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0029] En otro aspecto, la presente memoria proporciona procesos para fabricar compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos para modular la actividad quinasa y tratar enfermedades mediadas por la actividad quinasa. En particular esta memoria se refiere a métodos para fabricar quinolinas y quinazolininas utilizadas para la modulación de actividad quinasa, incluso más particularmente la inhibición de actividad quinasa, e incluso más particularmente la inhibición de c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, y flt-4.

[0030] Estas y otras características y ventajas de la presente memoria se describirán con más detalle a continuación en referencia con los dibujos asociados. Los aspectos de la presente memoria que constituyen la presente memoria se definen en las reivindicaciones adjuntas.

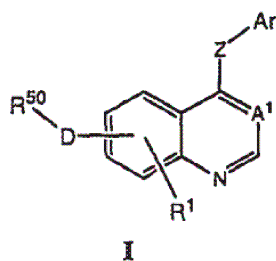
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0031] Las composiciones de la presente memoria, por ejemplo, las composiciones de la presente invención, se utilizan para tratar enfermedades asociadas con actividades celulares anormales y/o desreguladas. Los estados patológicos que se pueden tratar con los métodos y composiciones proporcionados aquí incluyen, pero sin limitación, cáncer (descrito en detalle posteriormente), trastornos inmunológicos, tales como artritis reumatoide, enfermedades de injerto contra huésped, esclerosis múltiple, psoriasis; enfermedades cardiovasculares, tales como arterosclerosis, infarto de miocardio, isquemia, apoplejía y restenosis; otras enfermedades inflamatorias y degenerativas, tales como enfermedades interintestinales, osteoartritis, degeneración macular, retinopatía diabética.

[0032] Se entiende que en algunos casos las células pueden estar en un estado hiperproliferativo o hipoproliferativo y/o migratorio (estado anormal) y aún requieren tratamiento. Por ejemplo, durante la curación de heridas, las células

pueden ser “normalmente” proliferantes, pero se puede desear el aumento de la proliferación y la migración. Alternativamente, se puede desear la reducción en la velocidad de proliferación y/o migración celular “normal”.

[0033] De este modo, en un aspecto, el presente documento comprende un compuesto para modular la actividad de quinasa según la fórmula I,



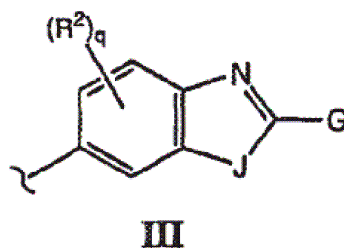
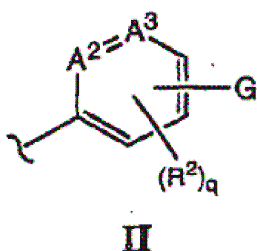
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o profármaco del mismo, donde,

R¹ se selecciona entre -H, halógeno, -OR³, -NO₂, -NH₂, -NR³R⁴, y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

A¹ se selecciona entre =N-, =C(H)-, y =C(CN)-;

Z se selecciona entre -S(O)₀-₂-, -O-, y -NR⁵-;

Ar es un grupo de fórmula II o fórmula III,



donde,

R² se selecciona entre -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀-₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

q es 0 a 4;

G es un grupo -B-L-T, donde

B se selecciona entre ausente, -N(R¹³)-, -N(SO₂R¹³)-, -O-, -S(O)₀-₂-, y -C(=O)-;

L se selecciona entre ausente, -C(=S)N(R¹³)-, -C(=NR¹⁴)N(R¹³)-, -SO₂N(R¹³)-, -SO₂-, -C(=O)N(R¹³)-, -N(R¹³)-, -C(=O)alquilC₁-₂N(R¹³)-, -N(R¹³)alquilC₁-₂C(=O)-, -C(=O)alquilC₀-₁C(=O)N(R¹³)-, -alquileo C₀-₄-, -C(=O)alquilC₀-₁C(=O)OR³-, -C(=NR¹⁴)alquilC₀-₁C(=O)-, -C(=O)-, -C(=O)alquilC₀-₁C(=O)-, y un heterociclilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituidos que contiene entre uno y tres heteroátomos anulares incluyendo por lo menos un nitrógeno; y

T se selecciona entre -H, -R¹³, -alquil C₀-₄-, -alquil C₀-₄Q, -Oalquil C₀-₄Q, -alquil C₀-₄OQ, -N(R¹³)alquil C₀-₄Q, -SO₂alquil C₀-₄Q, -C(=O)alquil C₀-₄Q, -alquil C₀-₄N(R¹³)Q, y -C(=O)N(R¹³)alquil C₀-₄Q, donde cada uno de los alquilo C₀-₄ mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido;

J se selecciona entre -S(O)₀-₂-, -O-, y -NR¹⁵-;

R³ es -H o R⁴;

R⁴ se selecciona entre alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heterociclilalquilo inferior opcionalmente sustituido; o

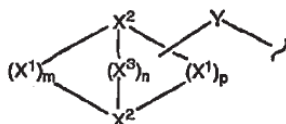
R^3 y R^4 , cuando se consideran juntos con un nitrógeno común al que están unidos, forman un heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente dicho heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido por lo menos un heteroátomo anular adicional seleccionado entre N, O, S, y P;

5 A^2 y A^3 se seleccionan cada uno independientemente entre $=N-$, $=C(R^2)-$;

R^5 es -H o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

D se selecciona entre $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, y $-NR^{15}-$;

10 R^{50} es R^3 , o según la fórmula IV;



IV

20 donde X^1 , X^2 , y opcionalmente X^3 , representan los átomos de un sistema anular saturado con puente, comprendiendo dicho sistema anular saturado con puente hasta cuatro heteroátomos anulares representados por cualquiera entre X^1 , X^2 , y X^3 ; donde,
 cada X^1 se selecciona independientemente entre $-C(R^6)R^7-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, y $-NR^8-$;
 cada X^2 es independientemente un metino como cabeza de puente opcionalmente sustituido o un nitrógeno como
 25 cadena de puente;
 cada X^3 se selecciona independientemente entre $-C(R^6)R^7-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, y $-NR^8-$;

Y es:

30 un enlazador alquileo inferior opcionalmente sustituido, entre D y 1) cualquier átomo anular del sistema de anillo con puente saturado, excepto X^2 cuando X^2 es un nitrógeno de la cabeza del puente, o 2) cualquier heteroátomo, representado por cualquiera de R^6 o R^7 ; siempre que existan por lo menos dos átomos de carbono entre D y cualquier heteroátomo anular del sistema anular saturado con puente o cualquier heteroátomo representado por cualquiera de R^6 o R^7 ;

35 o Y está ausente, cuando Y está ausente, dicho sistema anular saturado con puente, está unido directamente a D a través de un carbono anular de dicho sistema anular saturado con puente, a menos que D sea $-SO_2-$, en cuyo caso dicho sistema anular saturado con puente está unido directamente a D a través de cualquier átomo anular de dicho sistema anular saturado con puente;

40 m y p son cada uno independientemente 1-4;

n es 0-2, cuando n = 0, entonces existe un enlace simple entre los dos X^2 cabeza de los puentes;

45 R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente entre -H, halógeno, trihalometilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_{0-2}R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-N(R^3)SO_2R^4$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-NCO_2R^3$, $-C(O)R^3$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo inferior opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo inferior opcionalmente sustituido, y un enlace a Y o D; o

50 R^6 y R^7 , cuando se consideran juntos son oxo; o

R^6 y R^7 , cuando se consideran juntos con un carbono común al que están unidos, forman un espirociclilo de tres a siete miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente dicho espirociclilo de tres a siete miembros opcionalmente sustituido por lo menos un heteroátomo anular adicional seleccionado entre N, O, S, y P;

55 R^8 se selecciona entre $-R^3$, Y, $-SO_2NR^3R^4$, $-CO_2R^4$, $-C(O)NR^3R^3$, $-SO_2R^4$, y $-C(O)R^3$;

R^{13} se selecciona entre -H, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)SR^3$, $-SO_2R^4$, $-C(=O)N(R^3)R^3$, y alquil inferior opcionalmente sustituido, dos R^{13} , junto con el átomo u átomos a los que están unidos, pueden combinarse para
 60 formar un heterocíclico opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro de R^{60} , dicho heteroalíclico puede tener hasta cuatro heteroátomos anulares, y dicho heteroalíclico puede tener un arilo o heteroarilo fusionado al mismo, en cuyo caso dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro de R^{60} adicionales;

R^{14} se selecciona entre -H, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N(R^3)R^4$, $-CN$, $-OR^3$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, heteroalíclicilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y heteroalíclico opcionalmente sustituido;

R^{15} es un grupo $-M^1-M^2$, donde M^1 se selecciona entre ausente, $-C(=S)N(R^{13})-$, $-C(=NR^{14})N(R^{13})-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R^{13})-$, $-C(=O)C(=O)N(R^{13})-$, alquileo $C_{0-4}-$, $-C(=O)-$, y un heterociclo anular de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene entre uno y tres heteroátomos incluyendo por lo menos un nitrógeno; y M^2 se selecciona entre $-H$, alquilo $-C_{0-6}$, alcoxi, $-C(=O)$ alquil $C_{0-4}Q$, alquil $C_{0-4}Q$, $-O$ alquil $C_{0-4}Q-$, $-N(R^{13})$ alquil $C_{0-4}Q-$, y $-C(=O)N(R^{13})$ alquil $C_{0-4}Q$; y

Q es un sistema anular de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con ente cero y cuatro de R^{20} ;

R^{20} se selecciona entre $-H$, halógeno, trihalometilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^{60} se selecciona entre $-H$, halógeno, trihalometilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y arilalquilo opcionalmente sustituido;

dos de R^{60} , cuando se unen a un carbono no aromático, puede ser oxo;

con la condición de que, sólo cuando Ar es según la fórmula II, si Y es un alquileo C_{1-6} ; Z es $-NH-$ o $-N(CH_3)-$; R^1 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido en la posición 2 por $-OH$ o un grupo alcoxi C_{1-4} ; R^2 es $-H$ o halógeno; $n = 0$; y los átomos, X^1 , de un puente del sistema anular saturado con puente, cuando se combina con ambos átomos de la cabezas de los puentes, X^2 , del sistema anular saturado con puente, representan:

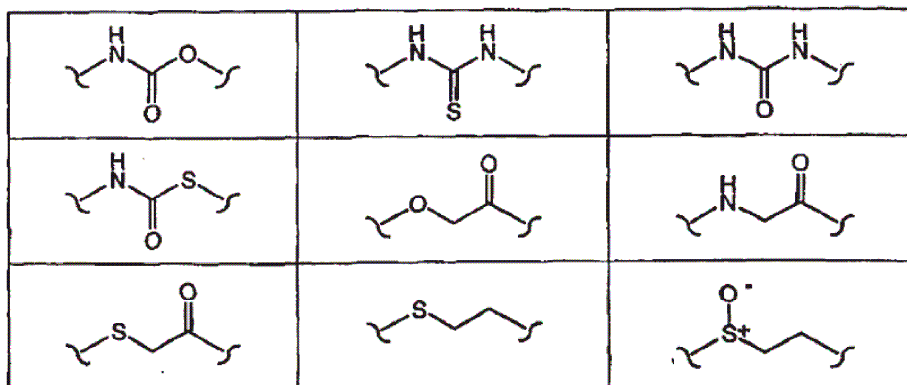
1) una pirrolidina o una piperidina, y cualquier átomo, X^1 o X^2 , de cualquiera de dicha pirrolidina o dicha piperidina se une a Y , entonces el otro puente de dicho sistema anular saturado con puente no puede ser ninguno de $-OC(O)CH_2-$, $-CH_2OC(O)-$, $-OC(O)CH_2CH_2-$, $-CH_2OC(O)CH_2-$, $-CH_2CH_2OC(O)-$, $-OC(O)CH_2NH-$, $-OC(O)CH_2N$ (alquil $C_{1-4})-$, y $-OC(O)CH_2O-$; o

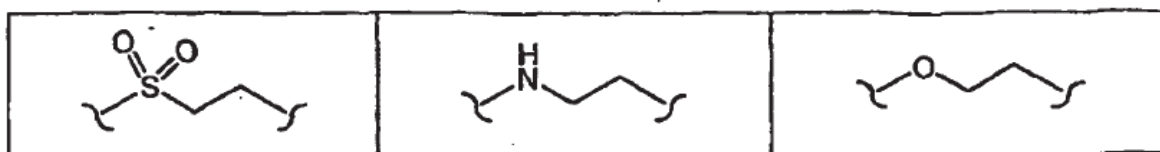
2) una piperazina o una 4-(alquil C_{1-4})-piperazina, y cualquier átomo, X^1 o X^2 , de cualquiera de dicha piperazina o dicha 4-(alquil C_{1-4})-piperazina se une a Y , entonces el otro puente de dicho sistema anular saturado con puente, sólo cuando se une a través de las posiciones 2 y 3 de cualquiera de dicha piperazina o dicha 4-(alquil C_{1-4})-piperazina, no puede ser uno de $-CH_2OC(O)CH_2-$, $-CH_2CH_2OC(O)-$, y cualquiera de los dos puentes mencionados anteriormente opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos alquilo C_{1-2} ; o

3) una piperazina, y cualquier átomo, X^1 o X^2 , de dicha piperazina se une a Y , entonces el otro puente de dicho sistema anular saturado con puente, sólo cuando se une a través de las posiciones 3 y 4 de dicha piperazina, no puede ser uno de $-C(O)OCH_2CH_2-$, $-CH_2OC(O)CH_2-$, y cualquiera de los dos puentes mencionados anteriormente opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos alquilo C_{1-2} , y sólo cuando cualquiera de los dos puentes mencionados anteriormente se unen a la posición 3 de dicha piperazina a través de su extremo de la parte izquierda tal como se describe anteriormente; o

4) una 2-oxomorfolina, dicha 2-oxomorfolina unida a Y a través de su posición 4, entonces el otro puente de dicho sistema anular saturado con puente, sólo cuando se une a través de las posiciones 5 y 6 de dicha 2-oxomorfolina, no puede ser uno de $-(CH_2)g-$, $-CH_2WCH_2-$, $-CH_2WCH_2CH_2-$, y $-CH_2CH_2WCH_2-$, donde W es $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-NH-$, o $-N$ (alquil $C_{1-4})-$, donde g es 2, 3, ó 4;

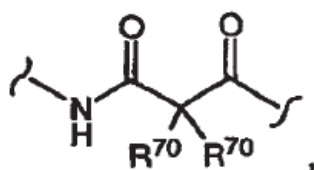
y con la condición de que cuando Z es $-O-$, Ar es según la fórmula II, y la parte de G unida directamente a Ar se selecciona entre:





entonces R^{50} debe tener la fórmula IV;

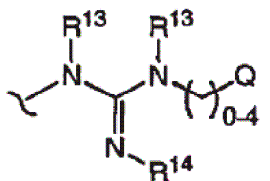
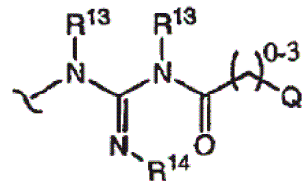
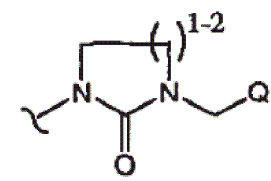
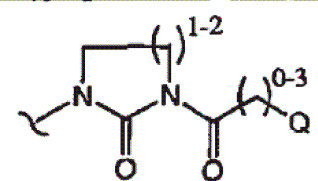
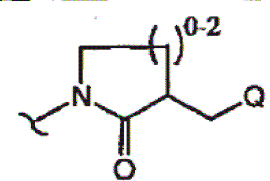
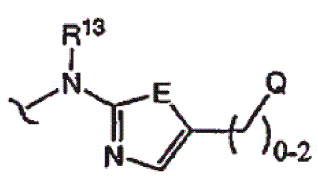
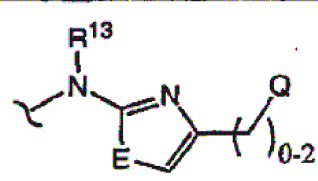
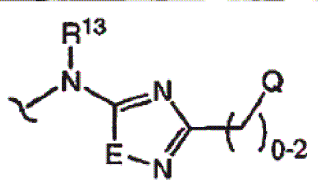
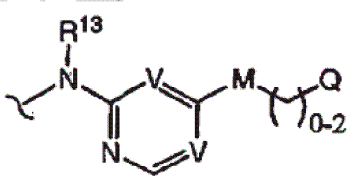
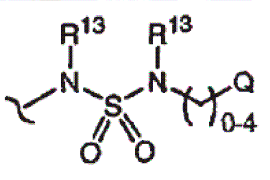
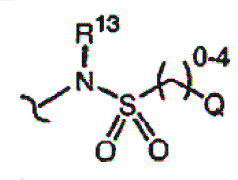
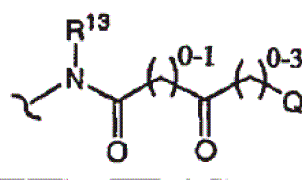
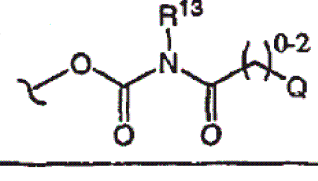
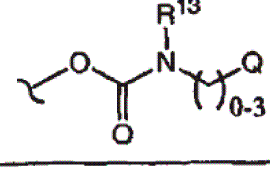
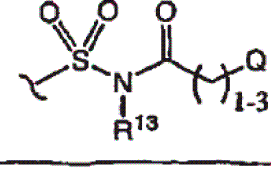
y con la condición de que cuando Ar es fenileno o fenileno sustituido, Z es $-S(O)_{0-2}-$ o $-O-$, entonces la parte de G unida directamente a Ar no puede contener

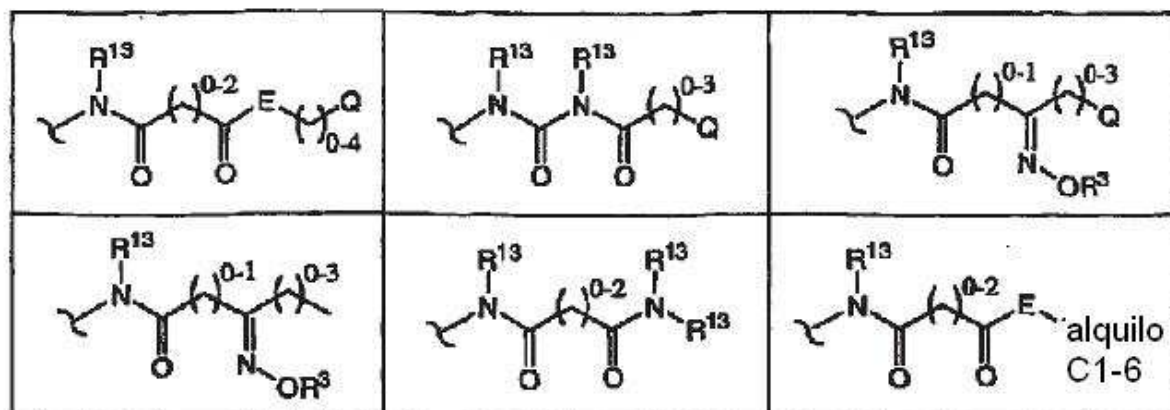


cuando R^{70} se selecciona entre -H, alquilo C_{1-4} , y alcoxilo C_{1-4} .

[0034] En un ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0033], donde Z es $-O-$ o $-NR^5-$.

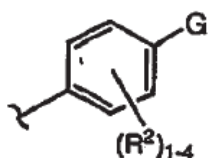
[0035] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0034], donde G se selecciona entre los siguientes:

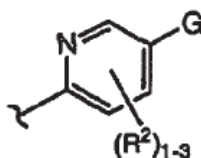


donde Q, R²⁰, y R¹³ son tal como se han definido anteriormente; cada E se selecciona entre -O-, -N(R¹³)-, -CH₂-, y -S(O)₀₋₂-; M se selecciona entre -O-, -N(R¹³)-, -CH₂-, y -C(=O)N(R¹³)-; cada V es independientemente =N- o =C(H)-; cada metileno en cualquiera de las fórmulas anteriores está independientemente opcionalmente sustituido con R²⁵; y R²⁵ se selecciona entre halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo, y alquilo inferior opcionalmente sustituido; dos de R²⁵, junto con el carbono o carbonos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un alicíclico o heteroalíclico de tres a siete miembros, dos de R²⁵ en un único carbono pueden ser oxo.

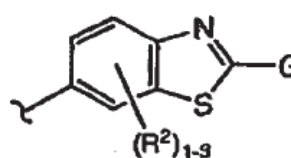
[0036] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0035], donde Ar es según una de las fórmulas IIa, IIb, y IIIa.



IIa



IIb



IIIa

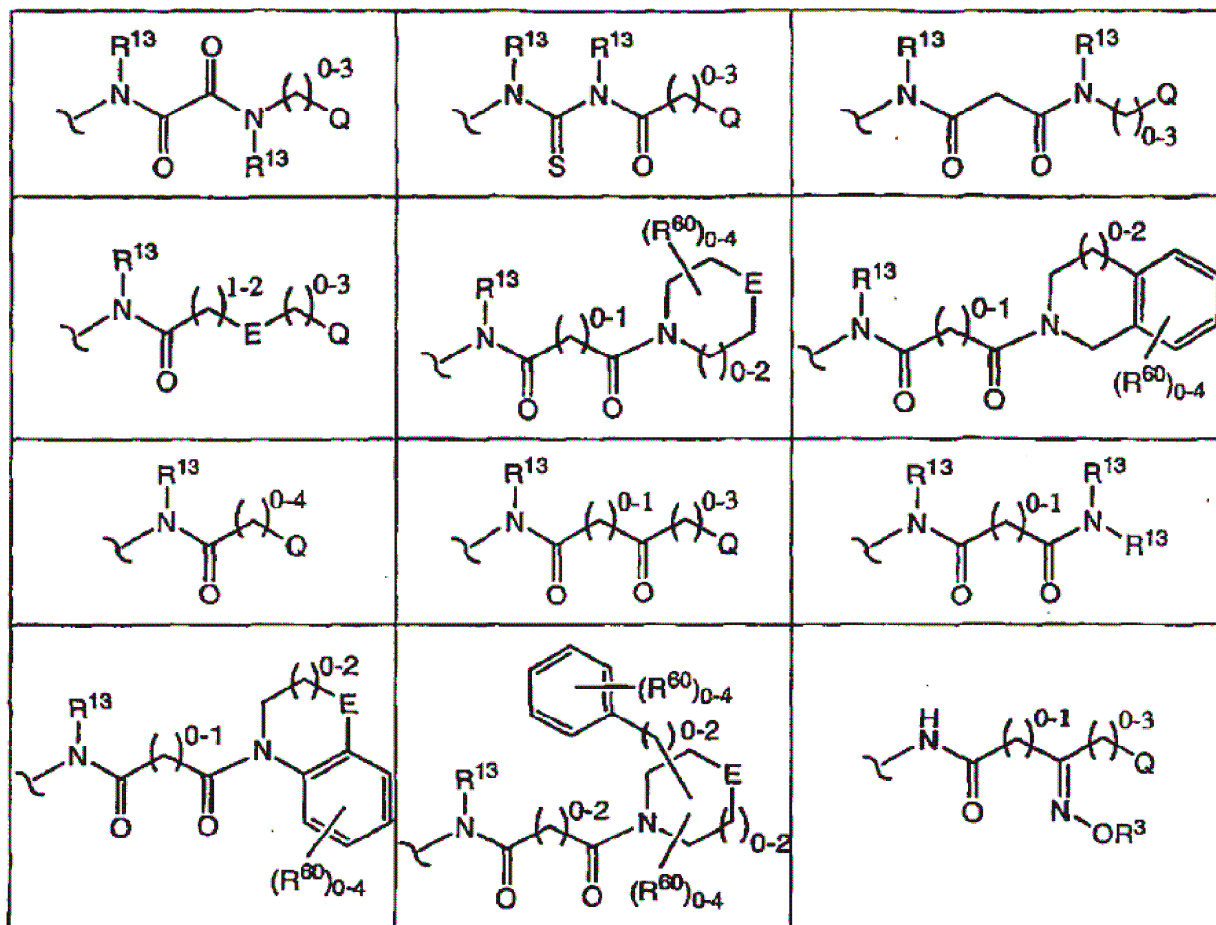
[0037] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0036], donde D es -O- y R¹ es -OR³.

[0038] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0037], donde -O-R⁵⁰ y R¹ se localizan indistintamente en las posiciones 6 y 7 de la quinazolina o quinolina según la fórmula I.

[0039] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0038], donde R¹ es -OH o -Oalquilo C₁₋₆.

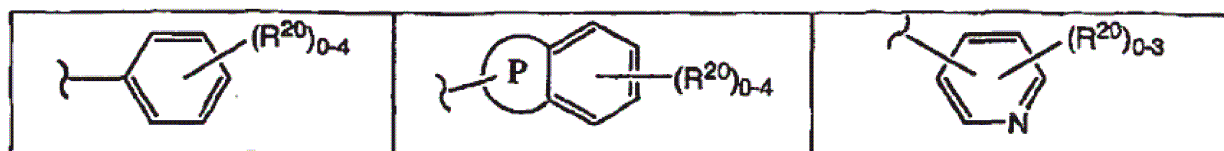
[0040] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0039], donde A¹ es =N- o =C(H)-.

[0041] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0040], donde G se selecciona entre:



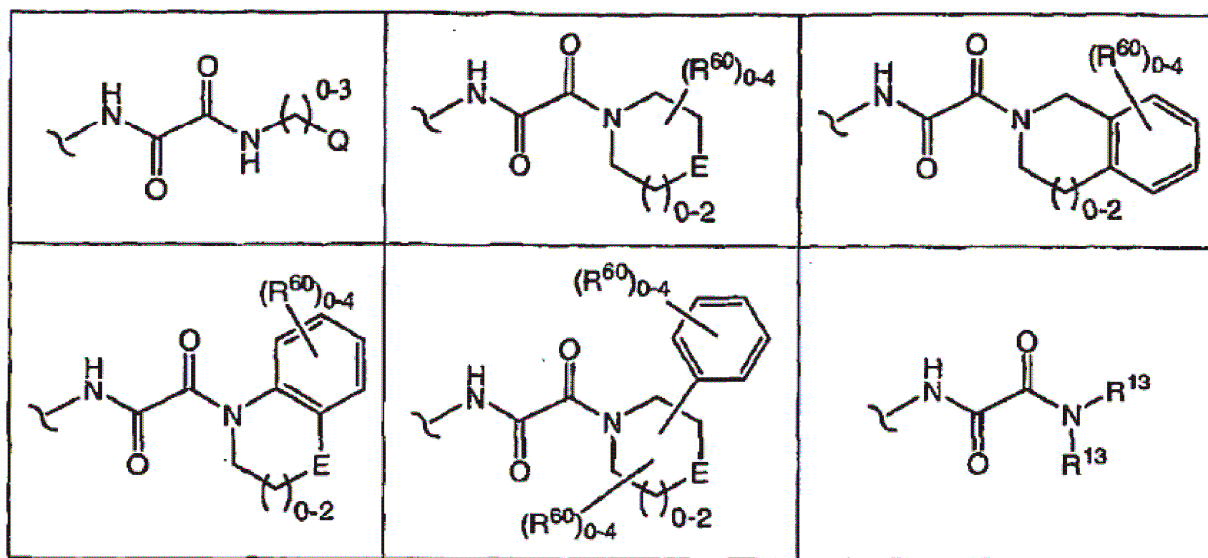
donde Q, R^{20} , R^{13} , E, y R^{60} son tal como se han definido anteriormente; cada metileno en cualquiera de las fórmulas anteriores, diferente del del anillo representado, está independientemente opcionalmente sustituido con R^{25} ; y R^{25} se selecciona entre halógeno, trihalometilo, oxo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido; dos de R^{25} , junto con el carbono o carbonos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un alicíclico o heterocíclico de tres a siete miembros.

[0042] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0041], donde Q se selecciona entre:



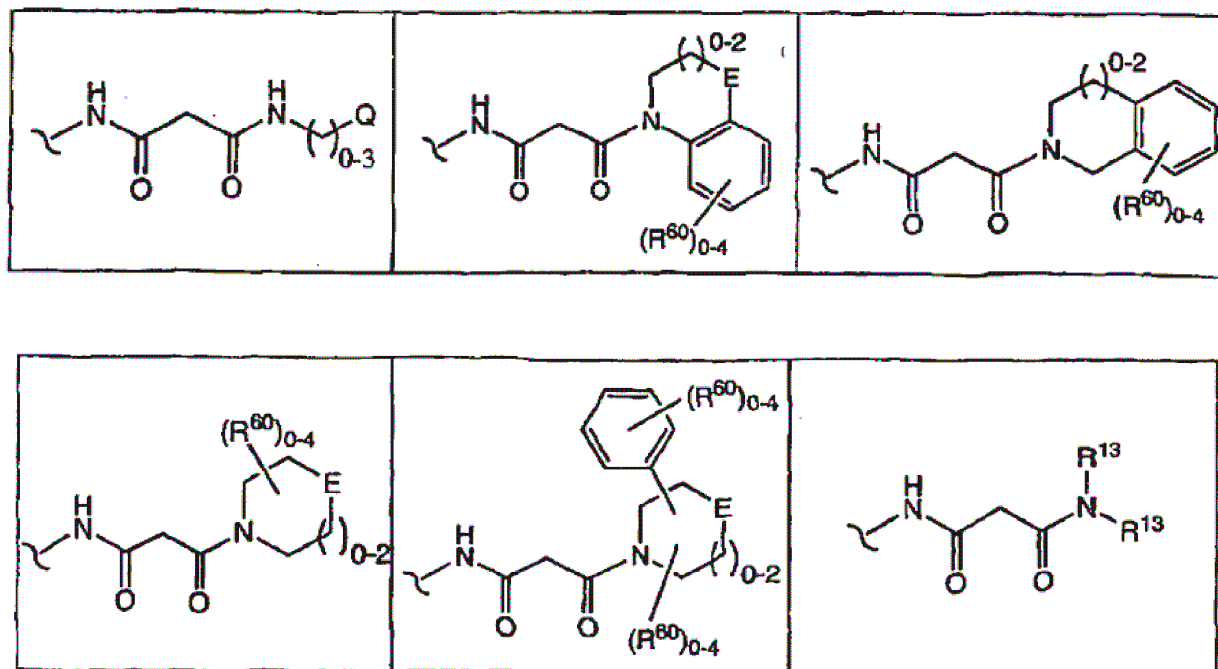
donde R^{20} se define tal como se ha definido anteriormente, y P es un anillo de cinco a siete miembros, incluyendo los dos carbonos compartidos del anillo aromático al que se fusiona P, conteniendo P opcionalmente entre uno y tres heteroátomos.

[0043] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0042], donde Ar es según la fórmula IIa, y G se selecciona entre:



donde Q, R²⁰, R¹³, E, y R⁶⁰ son tal como se han definido anteriormente, y cada metileno en cualquiera de las fórmulas anteriores, diferente del del anillo representado, está independientemente opcionalmente sustituido con R²⁵; y R²⁵ se selecciona entre halógeno, trihalometilo, oxo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo, y alquilo inferior opcionalmente sustituido; dos de R²⁵, junto con el carbono o carbonos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un alicíclico o heteroalíclico de tres a siete miembros.

[0044] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0042], donde Ar es según la fórmula IIb, y G se selecciona entre:



donde Q, R²⁰, R¹³, E, y R⁶⁰ son tal como se han definido anteriormente, y cada metileno en cualquiera de las fórmulas anteriores, diferente del del anillo representado, está independientemente opcionalmente sustituido con R²⁵; y R²⁵ se selecciona entre halógeno, trihalometilo, oxo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo, y alquilo inferior opcionalmente sustituido; dos de R²⁵, junto con el

carbono o carbonos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un alicíclico o heteroalíclico de tres a siete miembros.

[0045] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0044], donde el metileno entre los dos carbonilos de las fórmulas representadas está disustituida con alquilo inferior opcionalmente sustituido, o un espirociclo opcionalmente sustituido.

[0046] En otro ejemplo, el compuesto es según [0043] o el párrafo [0044], donde R^{50} es un heteroalíclico o un alquil C_{1-6} -heteroalíclico.

[0047] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0046], donde por lo menos uno de R^2 es halógeno.

[0048] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0046], donde R^{50} es según la fórmula IV.

[0049] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0048], donde el sistema anular saturado con puente según la fórmula IV tiene una geometría seleccionada del grupo que consiste en [4.4.0], [4.3.0], [4.2.0], [4.1.0], [3.3.0], [3.2.0], [3.1.0], [3.3.3], [3.3.2], [3.3.1], [3.2.2], [3.2.1], [2.2.2], y [2.2.1].

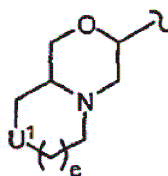
[0050] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0049], donde Y se selecciona entre $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-$, y ausente.

[0051] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0050], donde n es 0 y el sistema anular saturado con puente según la fórmula IV tiene una geometría seleccionada del grupo que consiste en [4.4.0], [4.3.0], [4.2.0], [4.1.0], [3.3.0], [3.2.0], y [3.1.0].

[0052] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0051], donde dicho sistema anular saturado con puente contiene por lo menos un nitrógeno anular o por lo menos un oxígeno anular.

[0053] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0052], donde dicho sistema anular saturado con puente contiene $-NR^8-$, donde R^8 se selecciona entre $-H$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-SO_2R^3$, y $-C(O)R^3$.

[0054] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0052], donde dicho sistema anular saturado con puente es de fórmula V,



V

donde U^1 se selecciona entre $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-NR^8-$, $-CR^6R^7-$, y ausente; y e es 0 ó 1.

[0055] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0054], donde Y es $-CH_2-$.

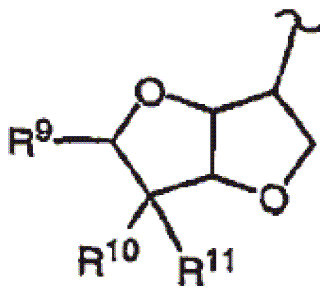
[0056] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0055], donde $U1$ es $-NR^8-$, donde R^8 se selecciona entre $-H$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-SO_2R^3$, y $-C(O)R^3$.

[0057] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0055], donde $U1$ es $-O-$.

[0058] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0055], donde $U1$ está ausente.

[0059] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0052], donde Y se selecciona entre $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-$, y ausente.

[0060] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0059], donde dicho sistema anular saturado con puente es de fórmula VI,



donde R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente entre -H, y $-OR^{12}$; o

R^9 se selecciona entre -H, y $-OR^{12}$, y R^{10} y R^{11} , cuando se consideran juntos, son un alquilideno opcionalmente sustituido o un oxo;

R^{12} se selecciona entre -H, $-C(O)R^3$, alquilideno inferior opcionalmente sustituido, arilalquilideno inferior opcionalmente sustituido, heterociclilalquilideno inferior opcionalmente sustituido, alquilideno inferior opcionalmente sustituido, aril alquilideno inferior opcionalmente sustituido, heterociclilalquilideno inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilarilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo inferior opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido;

o dos R^{12} , cuando se consideran juntos, forman 1) un cetal espirocíclico correspondiente cuando dichos dos R^{12} , provienen de R^{10} y R^{11} , o 2) un cetal cíclico correspondiente cuando dichos dos R^{12} , provienen de R^9 y uno de R^{10} y R^{11} .

[0061] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0060], donde uno de R^{10} y R^{11} es $-OR^{12}$, donde R^{12} se selecciona entre H, $-C(O)R^3$, y alquilo inferior opcionalmente sustituido; y R^9 y el otro de R^{10} y R^{11} son ambos -H.

[0062] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0061], donde Y es $-CH_2-$ o ausente.

[0063] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0062], donde R^9 es un grupo alquilo que contiene por lo menos una sustitución de flúor en el mismo.

[0064] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0053], donde dicho sistema anular saturado con puente es de fórmula VII.

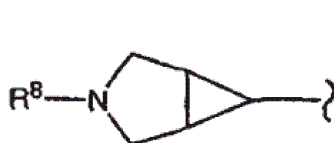


VII

[0065] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0064], donde Y es $-CH_2-$ o está ausente.

[0066] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0065], donde R^8 es metilo o etilo.

[0067] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0053], donde dicho sistema anular saturado con puente es de fórmula VIII.

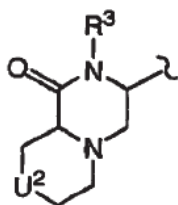


VIII

[0068] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0067], donde Y es $-CH_2-$.

[0069] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0068], donde R^8 es metilo o etilo.

[0070] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0052], donde dicho sistema anular saturado con puente es de fórmula IX



IX

donde U^2 se selecciona entre -O-, $-S(O)_{0-2}-$, $-NR^8-$, $-CR^6R^7-$, y está ausente.

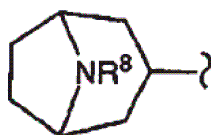
[0071] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0070], donde R^3 de fórmula IX se selecciona entre -H y alquilo opcionalmente sustituido.

[0072] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0071], donde U^2 es $-CR^6R^7-$ o está ausente.

[0073] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0072], donde U^2 es $-CH_2-$ o está ausente.

[0074] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0073], donde Y es $-CH_2-$.

[0075] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0053], donde dicho sistema anular saturado con puente es según la fórmula X.



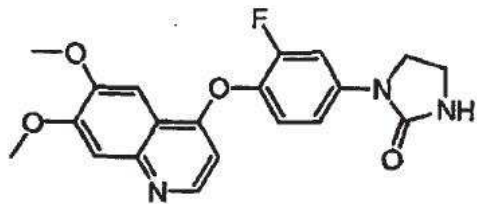
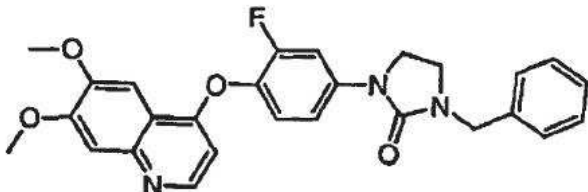
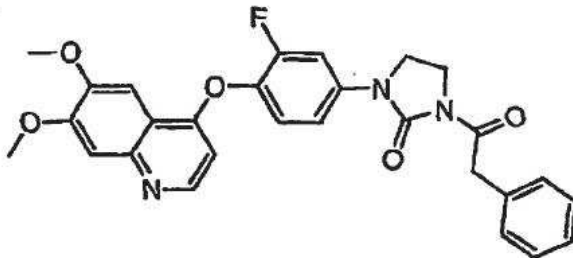
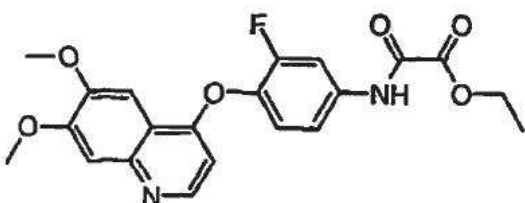
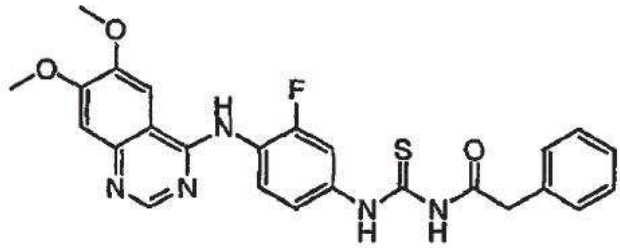
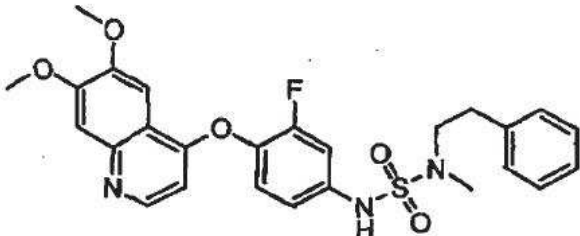
X

[0076] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0075], donde R^8 es metilo o etilo.

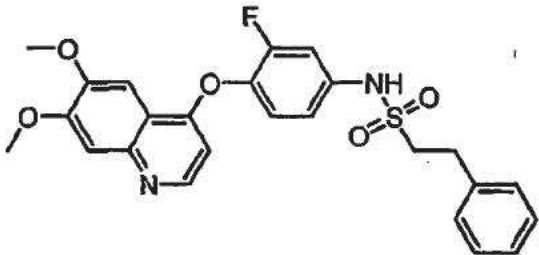
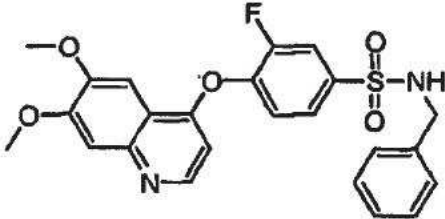
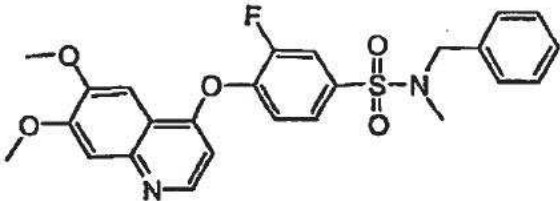
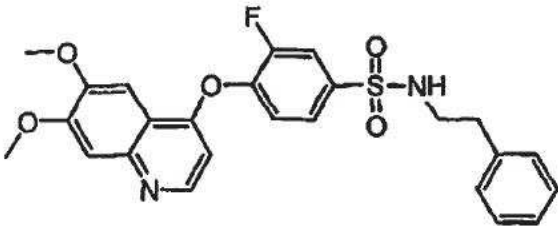
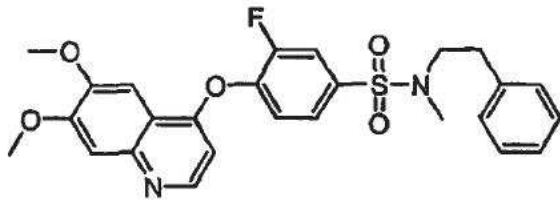
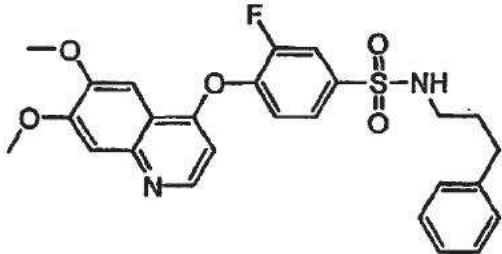
[0077] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0033], seleccionado de la Tabla 1.

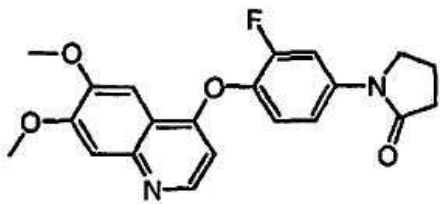
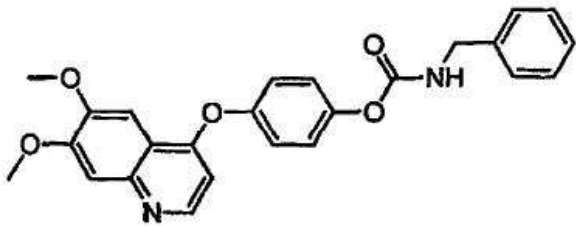
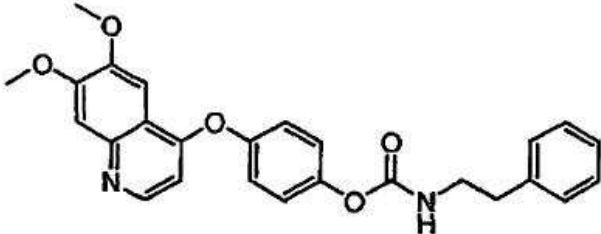
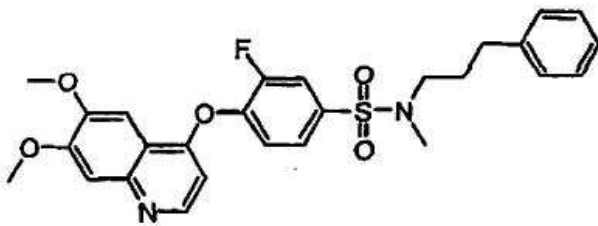
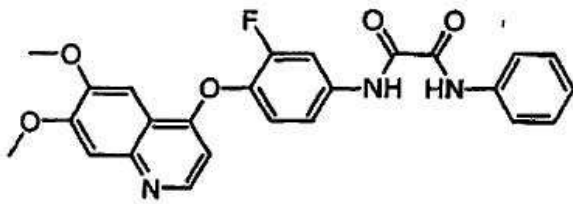
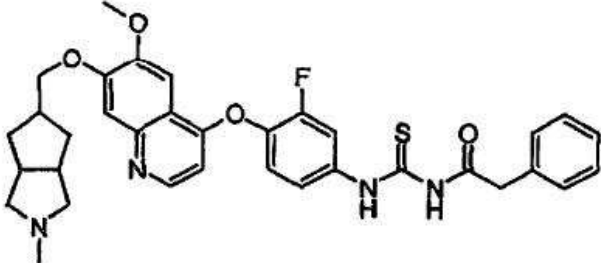
Tabla 1

Entrada	Nombre	Estructura
1	N-[(3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(3aR, 6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilmetil]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil)amino]carbono tioil]-2-fenilacetamida	
2	N-[(3-fluoro-4-[[7-([[(3aR, 6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]fenil)amino]carbono tioil]-2-fenilacetamida	
3	N-[(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)(metil)amino]carbonotioil]-2-fenilacetamida	

Entrada	Nombre	Estructura
4	1-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)imidazolidin-2-ona	
5	1-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-3-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona	
6	1-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-3-(fenilacetil)imidazolidin-2-ona	
7	[(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)amino](oxo)acetato de etilo	
8	N-[(4-([6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]amino)-3-fluorofenil)amino]carbonotioil]-2-fenilacetamida	
9	N'-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N-metil-N-(2-feniletil)sulfamida	

Entrada	Nombre	Estructura
10	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina	
11	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)piperidin-2-ona	
12	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(fenilmetil)etandiamida	
13	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-4-fenil-1,3-tiazol-2-amina	
14	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N-(2-feniletil)etandiamida	
15	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-1-fenilmetansulfonamida	

Entrada	Nombre	Estructura
16	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-2-feniletansulfonamida	
17	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro-N-(fenilmetil) bencenosulfonamida	
18	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro-N-metil-N-(fenilmetil) bencenosulfonamida	
19	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro-N-(2-feniletil) bencenosulfonamida	
20	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro-N-metil-N-(2-feniletil) bencenosulfonamida	
21	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro-N-(3-fenilpropil) bencenosulfonamida	

Entrada	Nombre	Estructura
22	1-{4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil}pirrolidin-2-ona	
23	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil (fenilmetil)carbamato	
24	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil (2-feniletil)carbamato	
25	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro-N-metilo-N-(3-fenilpropil)bencenosulfonamida	
26	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-feniletandiamida	
27	N-[[[(3-fluoro-4-[[7-[[[(2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil]amino]carbono tioil]-2-fenilacetamida	

Entrada	Nombre	Estructura
28	N-[(Z)-[(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)amino](imino)metil]-2-fenilacetamida	
29	4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluoro-N-[2-(feniloxi)etil]bencenosulfonamida	
30	N,N-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-bis-(3-fenilpropan-1-sulfonamida)	
31	N-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-3-fenilpropan-1-sulfonamida	
32	N2-[(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)sulfonyl]-N1-fenilglicinamida	
33	N-(6-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)-2-fenilacetamida	

Entrada	Nombre	Estructura
34	N-[[6-[[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il]amino]carbonotioil]-2-fenilacetamida	
35	6-[[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]-1,3-benzotiazol-2-amina	
36	6-[[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina	
37	N-(6-[[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida	
38	N-(4-[[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(2-morfolin-4-iletilo)etandiamida	
39	éster t-butilico del ácido bencil-[[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil]carbamoil]-metil]-carbámico	

Entrada	Nombre	Estructura
40	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N2-(fenilmetil)glicinamida	
41	N2-acetil-N1-(4-[[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N2-(fenilmetil)glicinamida	
42	N-(6-[[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida	
43	éster tert-butílico del ácido bencil-[[6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-ilcarbamoi]-metil]-carbámico	
44	N1-(6-[[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)-N2-(fenilmetil)glicinamida	
45	N2-acetil-N1-(6-[[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)-N2-(fenilmetil)glicinamida	

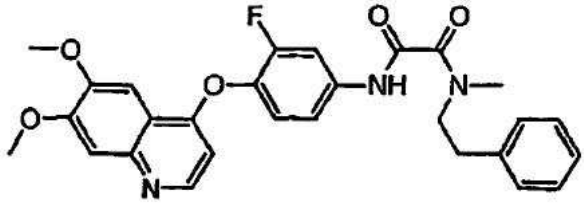
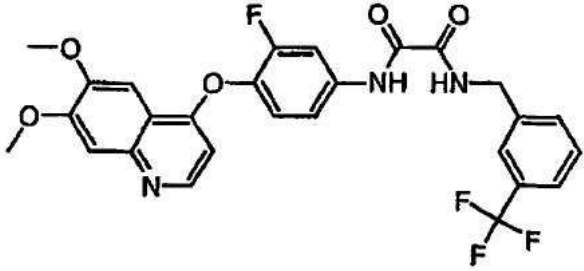
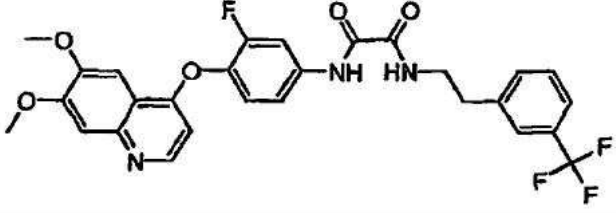
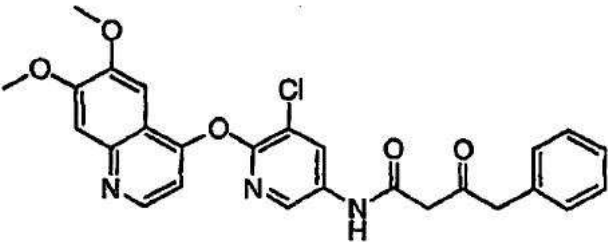
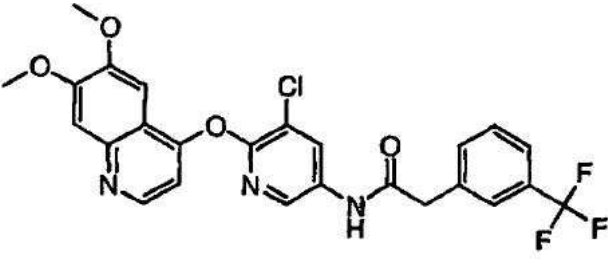
Entrada	Nombre	Estructura
46	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)-3-fenilpropanamida	
47	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)-4-fenilbutanamida	
48	N1-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)-N2-metil-N2-(fenilmetil)glicinamida	
49	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-{2-[4-(metiloxi)fenil]etilo}etandiamida	
50	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N2-metil-N2-(fenilmetil)glicinamida	
51	4-[[2-amino-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]-6,7-bis(metiloxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinolinio	

Entrada	Nombre	Estructura
52	N-[[[4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] amino]fenil]amino]carbo notioil]-2-fenilacetamida	
53	N-(6-[[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il]-3-fenilpropanamida	
54	N-[[[6-[[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi]-5-cloropiridin-3-il] amino] carbonotioil]-2-fenilacetamida	
55	N-(4-[[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi]-3-fluorofenil]-N'-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etandiamida	
56	N-(4-[[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi]-3-fluorofenil]-N'-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etandiamida	
57	N-(4-[[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi]-3-fluorofenil]-N'-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) etandiamida	

Entrada	Nombre	Estructura
58	N'-([4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil]-N-(2-feniletil)-N (fenilmetil)sulfamida	
59	N1-([4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil]-N2-(trifluoroacetil)glicinamida	
60	N-([4-([6,7-dimetoxi-quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenilcarbamoil]-metilo]-benzamida	
61	N-(6-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)piridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)propandiamida	
62	N-([4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil]-N'-[(2S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]etandiamida	
63	N-([4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil]-N'-[2-(4-metilfenil)etil]etandiamida	

Entrada	Nombre	Estructura
64	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(2-fenilpropil)etandiamida	
65	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-[2-(4-clorofenil)etil]etandiamida	
66	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N,N'-(fenilmetil)sulfamida	
67	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N,N'-(2-feniletil)sulfamida	
68	(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)amino)(oxo)acetato de etilo	
69	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-N'-(2-feniletil)etandiamida	

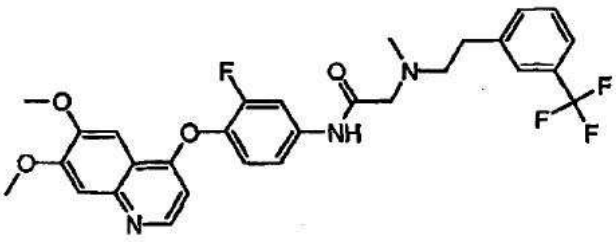
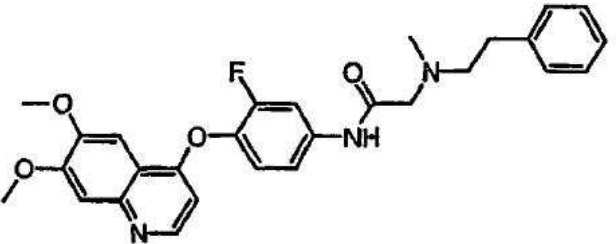
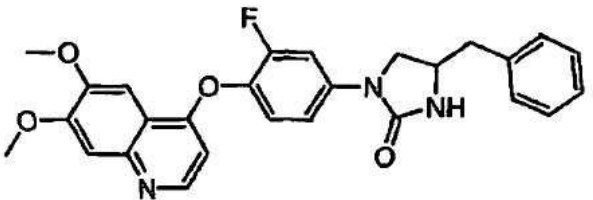
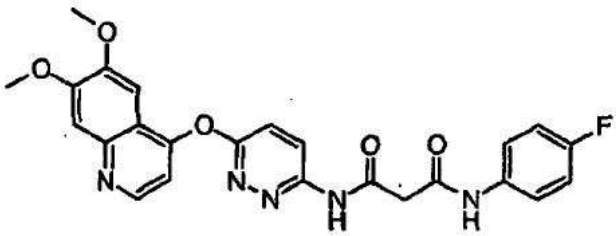
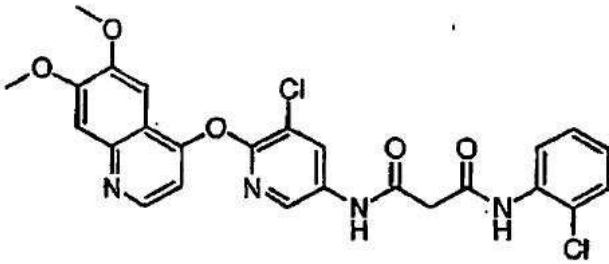
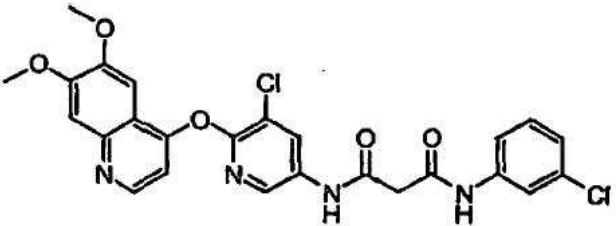
Entrada	Nombre	Estructura
70	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)propandiamida	
71	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etandiamida	
72	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]etandiamida	
73	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-[2-(feniloxi)etil]etandiamida	
74	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-[2-hidroxi-1-(fenilmetil)etil]urea	
75	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-3-[[4-metilfenil]sulfonil]-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona	

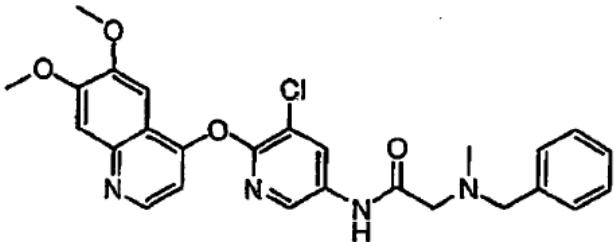
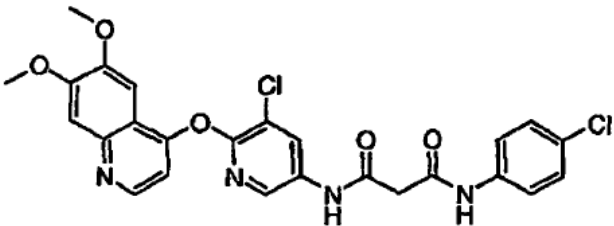
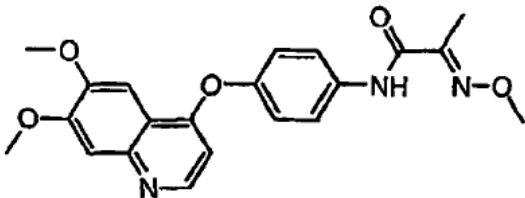
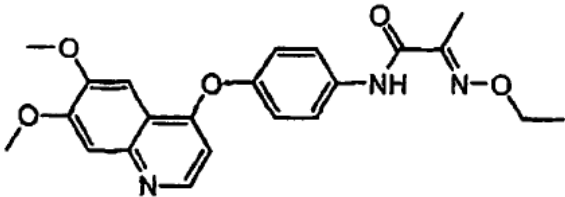
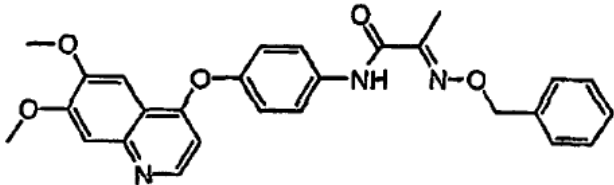
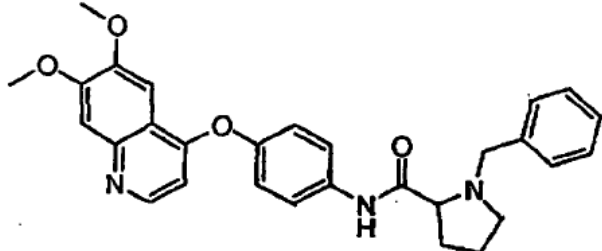
Entrada	Nombre	Estructura
76	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N-metil-N-(2-feniletil)etandiamida	
77	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etandiamida	
78	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}etandiamida	
79	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-3-oxo-4-fenilbutanamida	
80	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	
81	6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-N-[2-(feniloxi)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina	

Entrada	Nombre	Estructura
82	6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-N-(2-piperidin-1-iletíl)-1,3-benzotiazol-2-amina	
83	6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-N-metil-N-(2-feniletíl)-1,3-benzotiazol-2-amina	
84	6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1,3-benzotiazol-2-amina	
85	6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metilo]-1,3-benzotiazol-2-amina	
86	6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-N-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etilo}-1,3-benzotiazol-2-amina	
87	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]propandiamida	

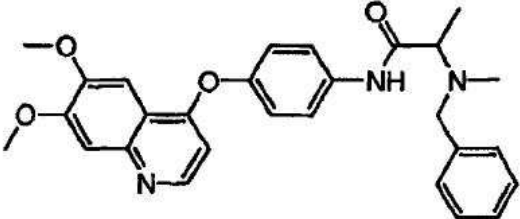
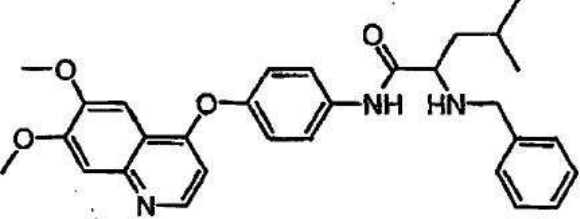
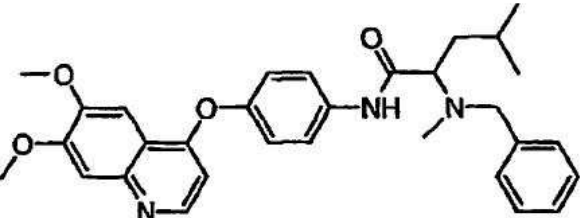
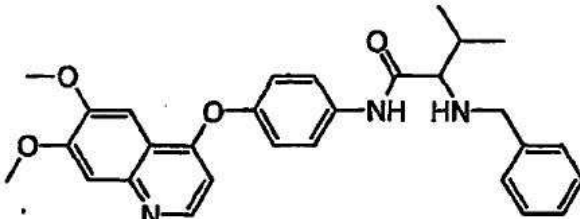
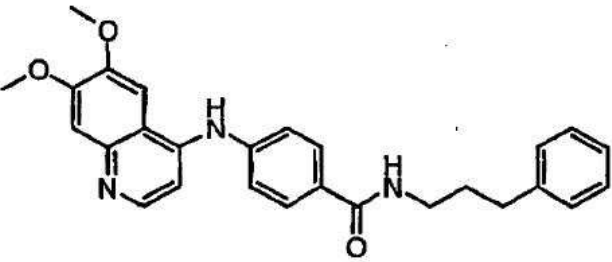
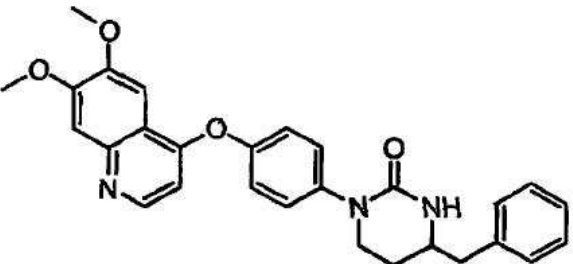
Entrada	Nombre	Estructura
88	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	
89	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N2-[3-(trifluorometil)fenil]metilglicinamida	
90	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N2-(2-feniletil)glicinamida	
91	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N2-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}glicinamida	
92	éster tert-butílico del ácido bencil-[[5-cloro-6-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-piridin-3-ilcarbamoi]-metilo]-carbámico	
93	N1-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-N2-(fenilmetil)glicinamida	

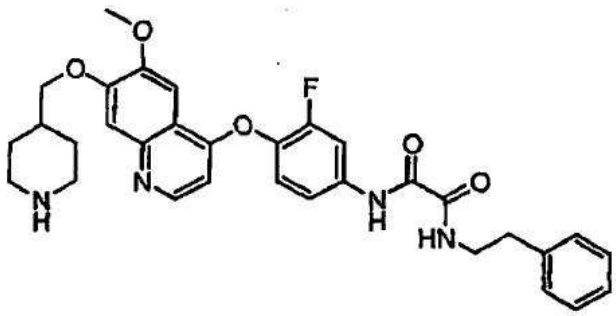
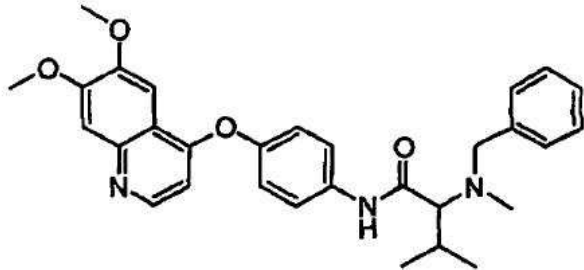
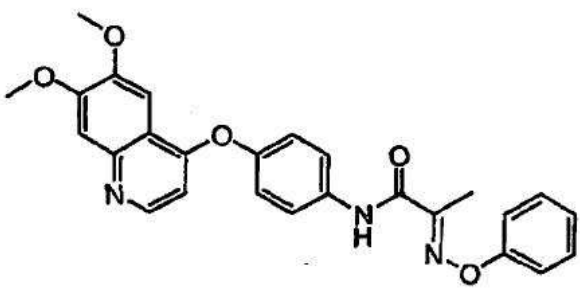
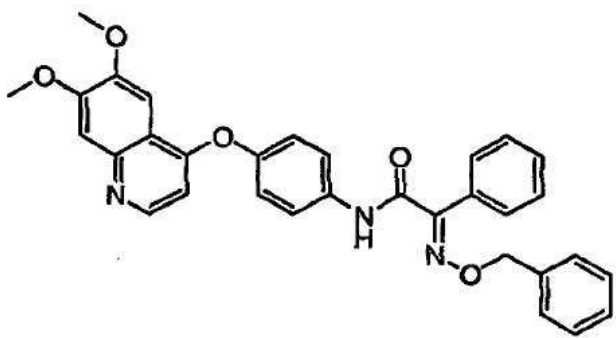
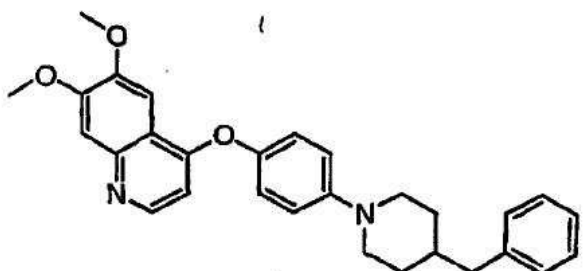
Entrada	Nombre	Estructura
94	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetamida	
95	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]acetamida	
96	N-(3-fluoro-4-[[6-(metiloxi)-7-[[[1-metilopiperidin-4-il]metil]oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(2-feniletil)etandiamida	
97	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-ilmetil)etandiamida	
98	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-[(2-metil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-il)metilo]etandiamida	
99	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N2-metil-N2-{[3-(trifluorometil)fenil]metilo}glicinamida	

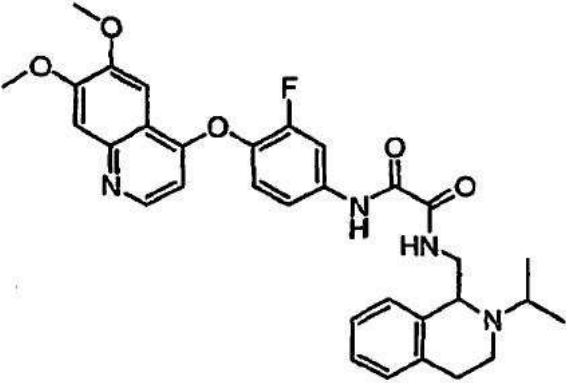
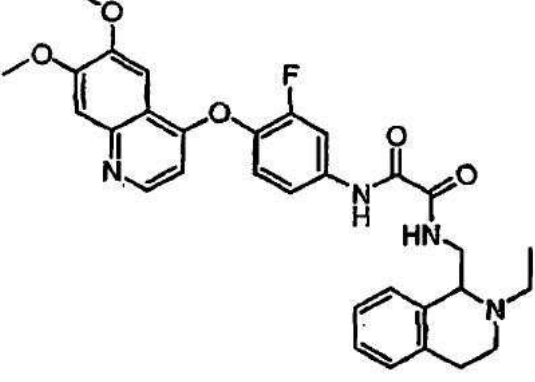
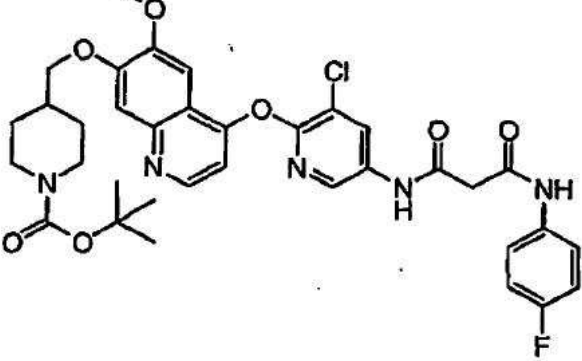
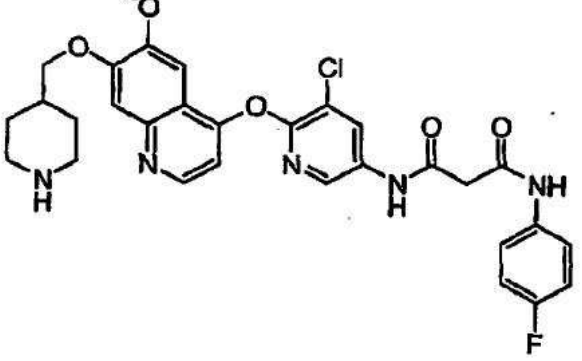
Entrada	Nombre	Estructura
100	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N2-metil-N2-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}glicinamida	
101	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N2-metil-N2-(2-feniletil)glicinamida	
102	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona	
103	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridazin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)propandiamida	
104	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-N'-(2-clorofenil)propandiamida	
105	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-N'-(3-clorofenil)propandiamida	

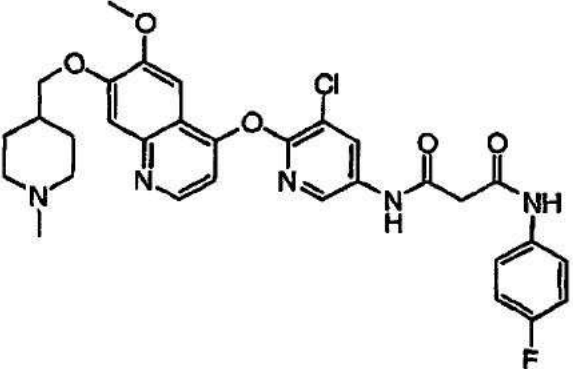
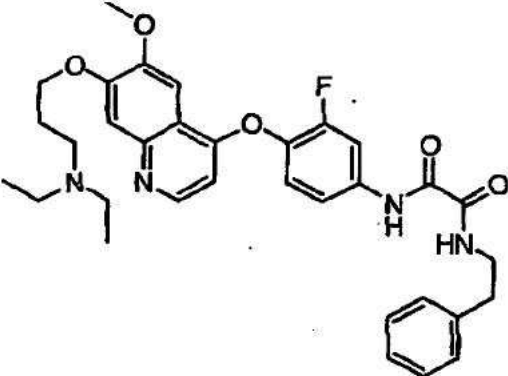
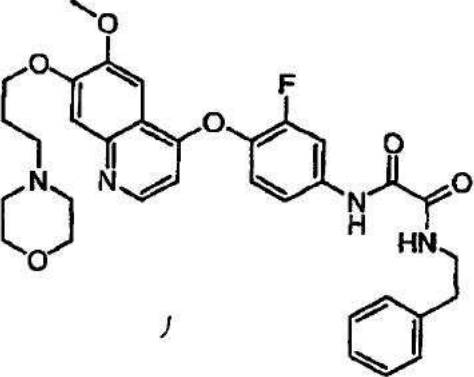
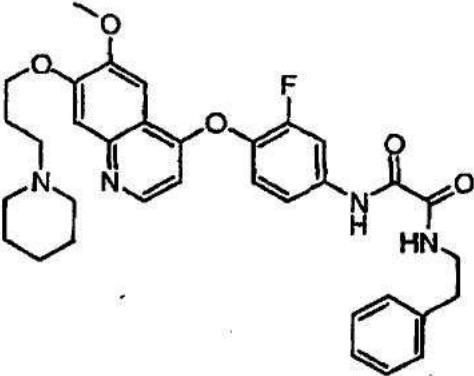
Entrada	Nombre	Estructura
106	N1-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-5-cloropiridin-3-il)-N2-metil-N2-(fenilmetil)glicinamida	
107	N-(6-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-5-cloropiridin-3-il)-N'-(4-clorofenil)propandiamida	
108	(2E)-N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-2-[(metiloxi)imino]propanamida	
109	(2E)-N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-2-[(etiloxi)imino]propanamida	
110	(2E)-N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-2-[(fenilmetil)oxi]imino}propanamida	
111	N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-1-(fenilmetil)prolinamida	

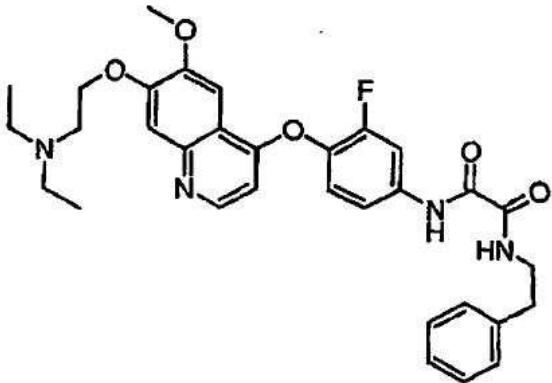
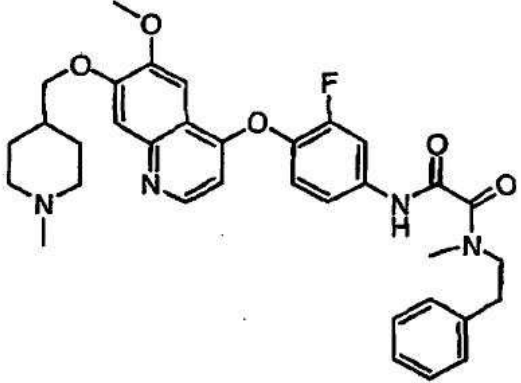
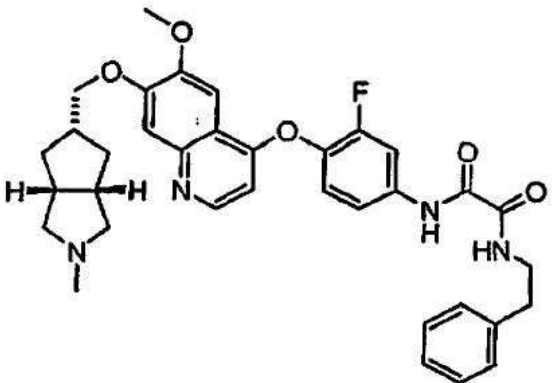
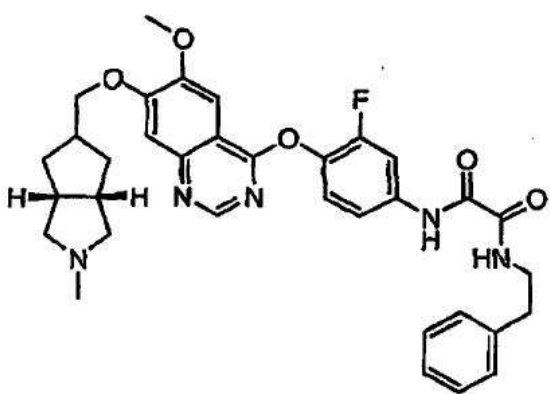
Entrada	Nombre	Estructura
112	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-3-[[4-(fenilmetil)sulfonil]-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona	
113	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona	
114	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-4-(fenilmetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina	
115	6,7-bis(metiloxi)-4-{4-[4-(fenilmetil)piperazin-1-il]fenil}oxi}quinolina	
116	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-4-(fenilmetil)piperazin-2-ona	
117	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N2-(fenilmetil)alaninamida	

Entrada	Nombre	Estructura
118	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N2-metil-N2-(fenilmetil)alaninamida	
1.19	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N2-(fenilmetil)leucinamida	
120	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N2-metil-N2-(fenilmetil)leucinamida	
121	N1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N2-(fenilmetil)valinamida	
122	4-(6,7-dimethoxy-quinolin-4-ilamino)-N-(3-fenilpropil)-benzamida	
123	4-bencil-1-[4-(6,7-dimethoxy-quinolin-4-iloxi)-fenil]-tetrahidro-pirimidin-2-ona	

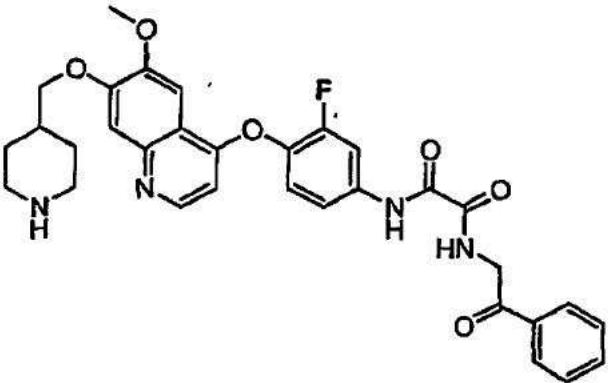
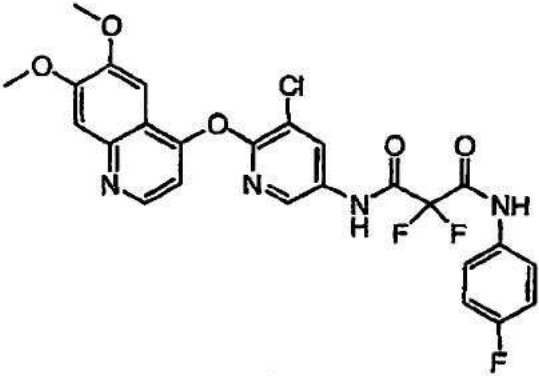
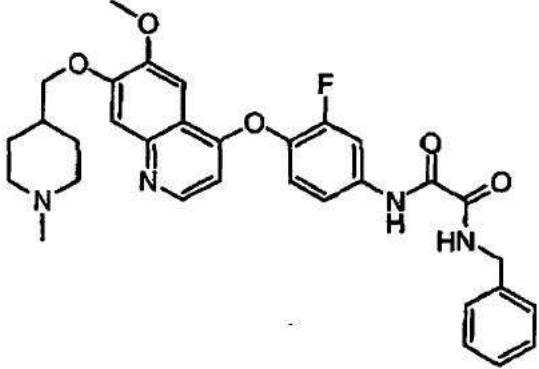
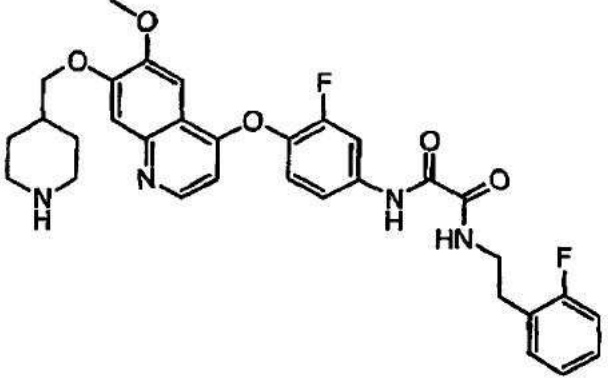
Entrada	Nombre	Estructura
124	N-(3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-N'-fenetil-oxalamida	
125	2-(Bencil-metil-amino)-N-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-3-metil-butiramida (nota: el orden alfabético de los prefijos se ignora cuando se selecciona la cadena principal)	
126	N-[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-2-fenoxiiminopropionamida	
127	2-Benciloxiimino-N-[4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-fenil]-2-fenilacetamida	
128	4-[4-(4-Bencil-piperidin-1-il)-fenoxi]-6,7-dimetoxi-quinolina	

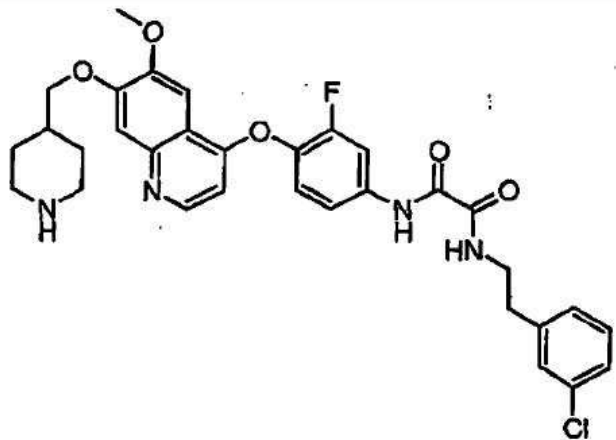
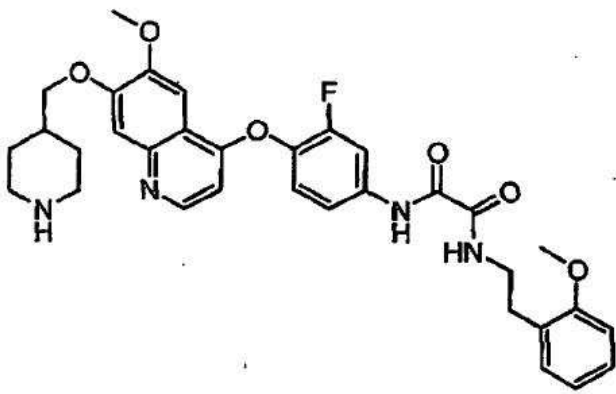
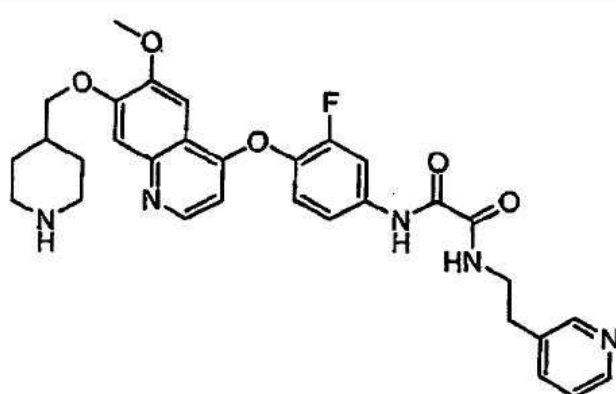
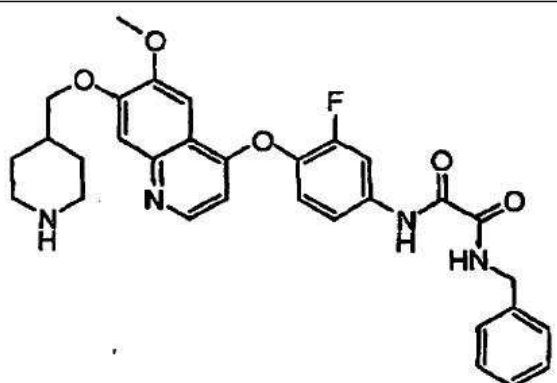
Entrada	Nombre	Estructura
129	N-[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-N'-(2-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-ilmetil)-oxalamida	
130	N-[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-N'-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-ilmetil)-oxalamida	
131	éster butílico del ácido 4-{4-[3-Cloro-5-[2-(4-fluorofenilcarbamoil)-acetilamino]-piridin-2-iloxi]-6-metoxi-quinolin-7-iloximetil}-piperidin-1-carboxílico	
132	N-[5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il]-N'-(4-fluoro-fenil)-malonamida	

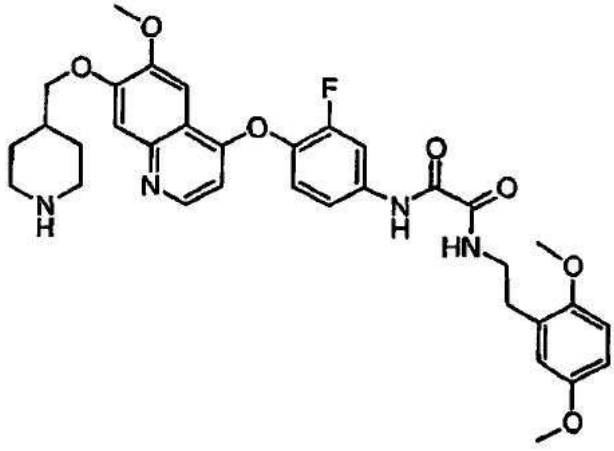
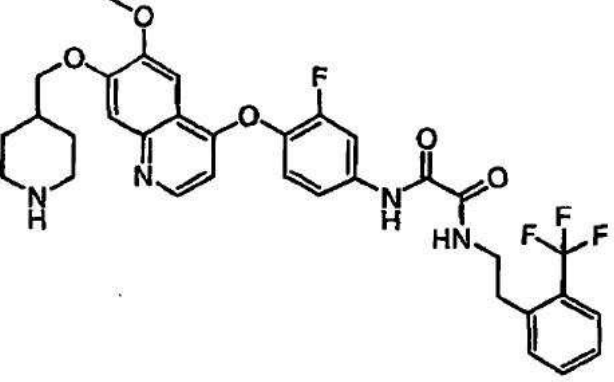
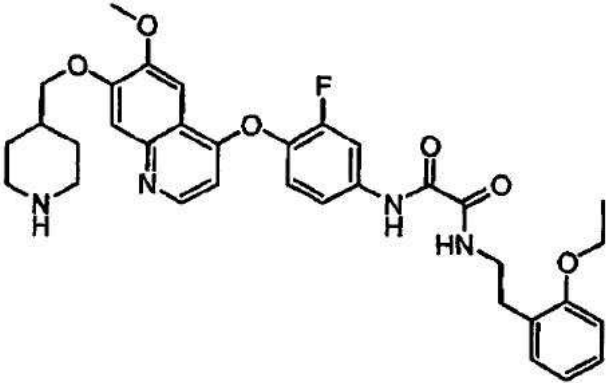
Entrada	Nombre	Estructura
133	N-{5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(1-metilopi peridin-4-ilmetoxi)-quinolin-4- iloxi]-piridin-3-il}-N'-(4-fluorofenil)- malonamida	
134	N-{4-[7-(3-Dietiloamino-propoxi)-6- metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluorofenil}- N'-fenetil-oxalamida	
135	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(3- morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4- iloxi]-fenil}-N'-fenetil-oxalamida	
136	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(3- piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-4- iloxi]-fenil}-N'-fenetil-oxalamida	

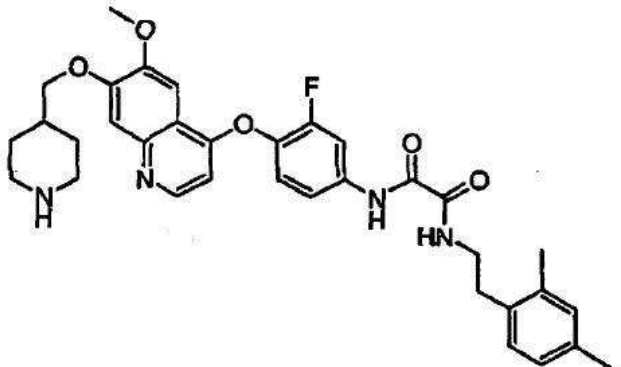
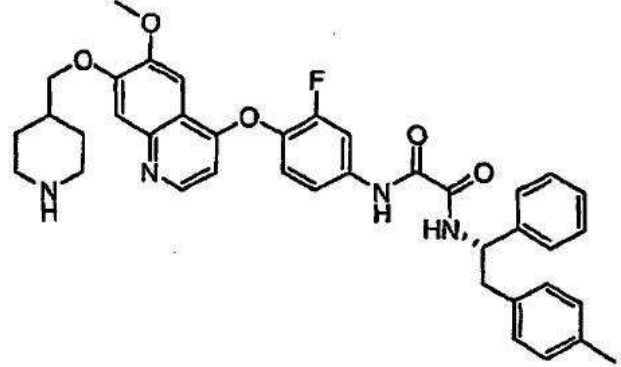
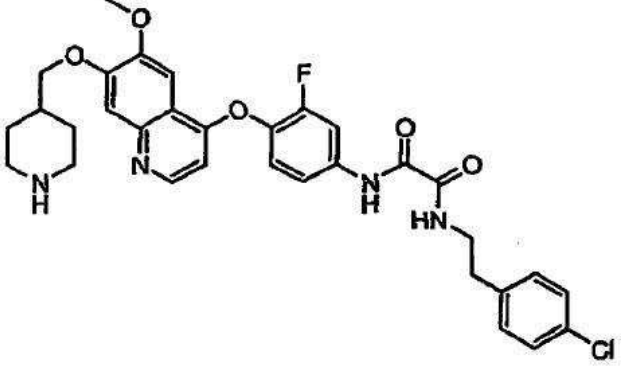
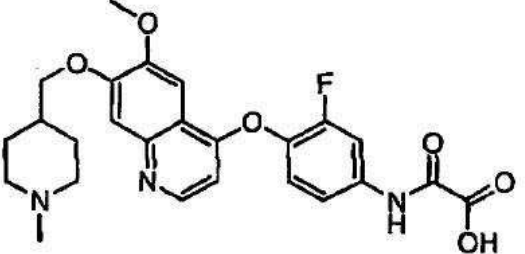
Entrada	Nombre	Estructura
137	N-{4-[7-(2-Dietilamino-etoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluorofenil}-N'-fenetil-oxalamida	
138	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-metil-N'-fenetiloalamida	
139	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-fenetil-oxalamida	
140	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-N'-fenetil-oxalamida	

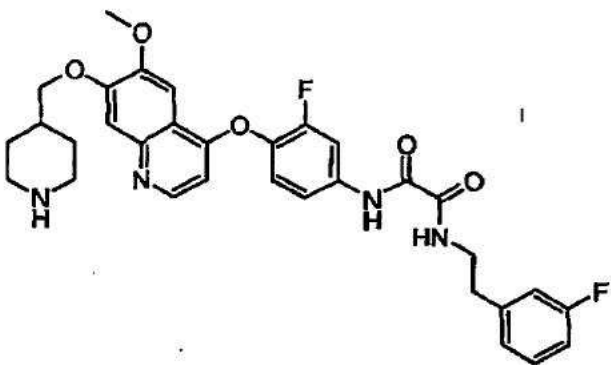
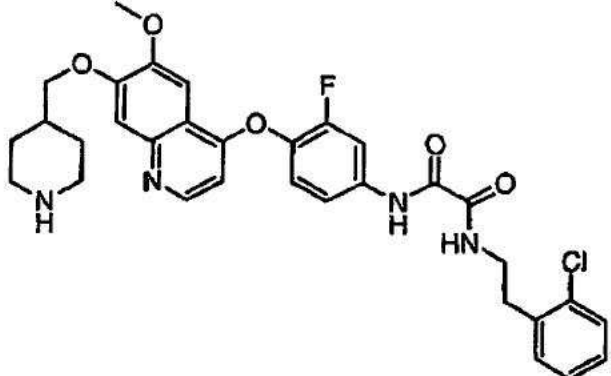
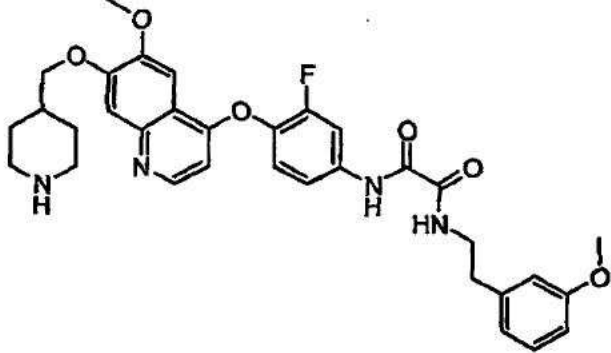
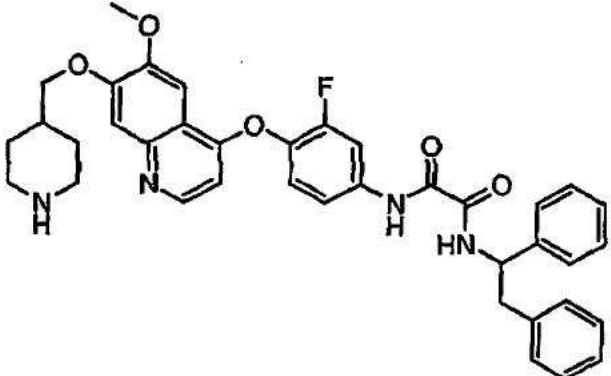
Entrada	Nombre	Estructura
141	2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-{3-fluoro-4-[5-metoxi-7-(1-metil piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-acetamida	
142	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-2-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida	
143	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-morfolin-4-il)-acetamida	
144	N-(2-Dimetilamino-2-fenil-etil)-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	

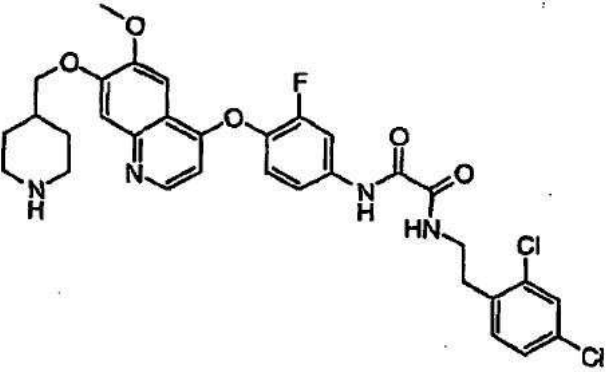
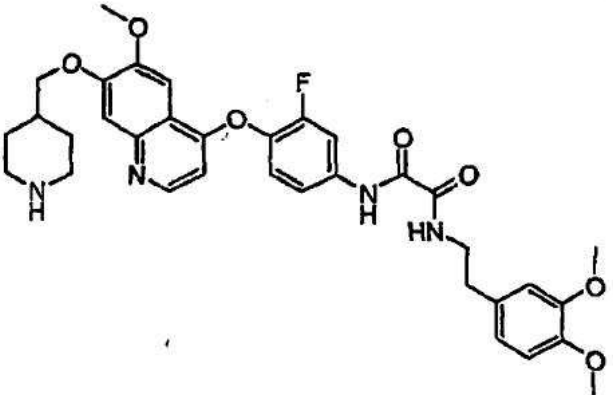
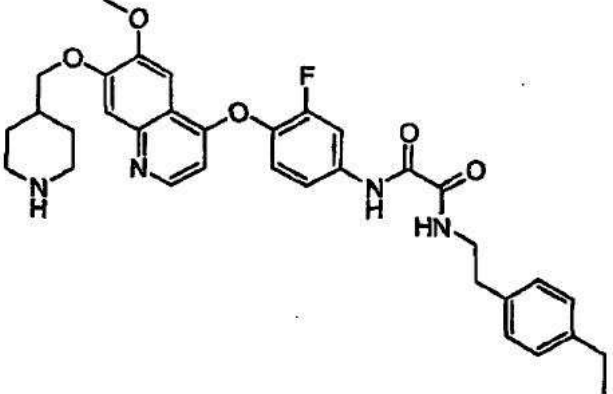
Entrada	Nombre	Estructura
145	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-oxo-2-feniletíl)-oxalamida	
146	N-[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,2-difluoro-N-(4-fluoro-fenil)-malonamida	
147	N-Bencil-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
148	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[2-(2-fluorofenil)-etil]-oxalamida	

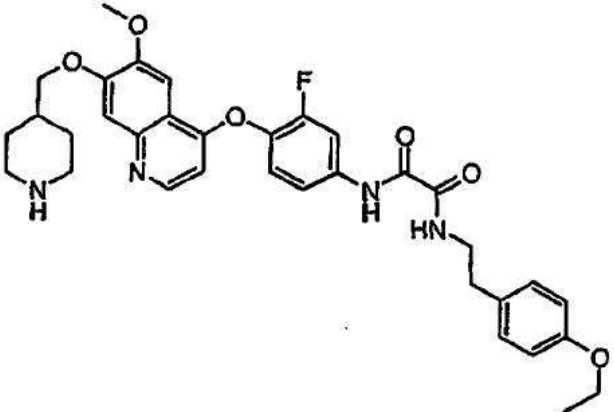
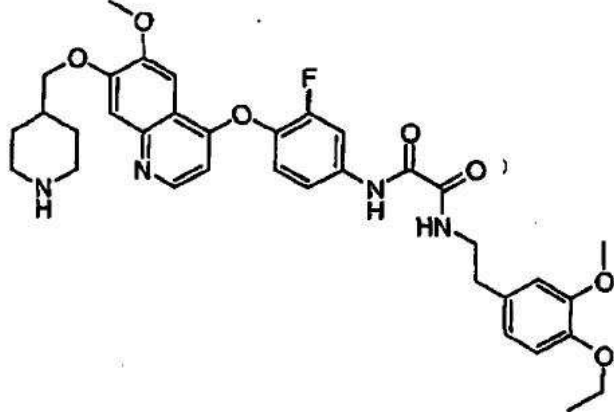
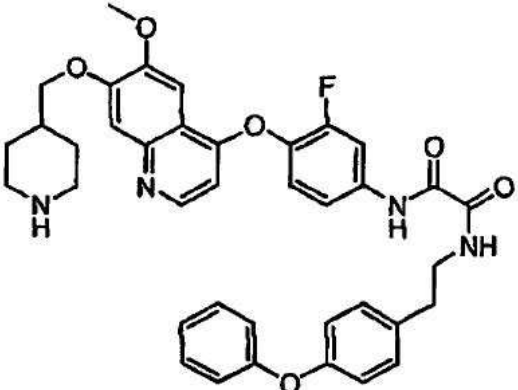
Entrada	Nombre	Estructura
149	N-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
150	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[2-(2-metoxifenil)-etil]-oxalamida	
151	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-piridin-3-iletil)-oxalamida	
152	N-Bencil-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	

Entrada	Nombre	Estructura
153	N-[2-(2,5-Dimetoxi-fenil)-etil]-N-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
154	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[2-(2-trifluorometilofenil)-etil]-oxalamida	
155	N-[2-(2-Etoxi-fenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6--metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	

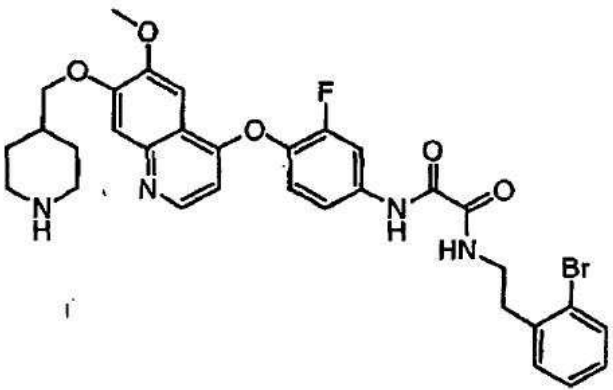
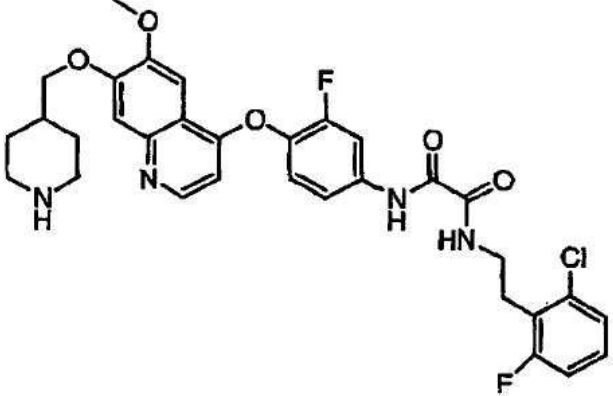
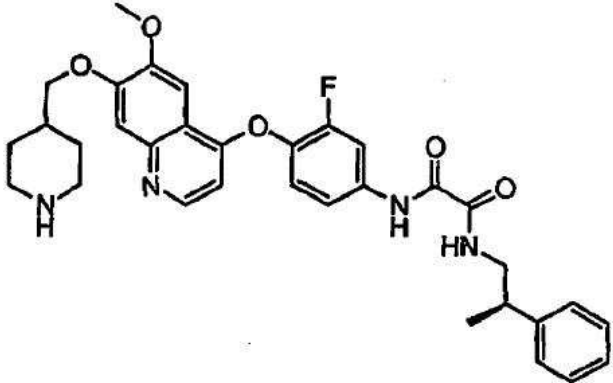
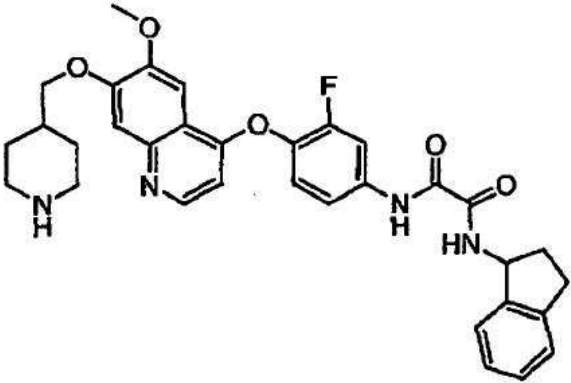
Entrada	Nombre	Estructura
156	N-[2-(2,4-Dimetil-fenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
157	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(1S-fenil-2-p-toliletil)-oxalamida	
158	N-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
159	Ácido N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalámico	

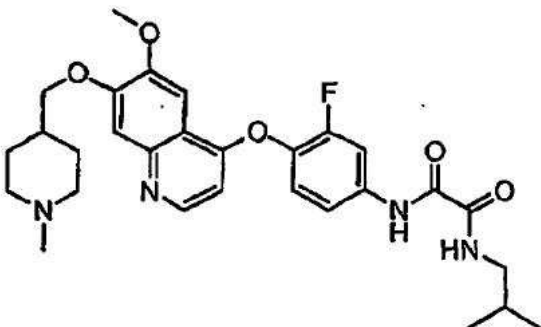
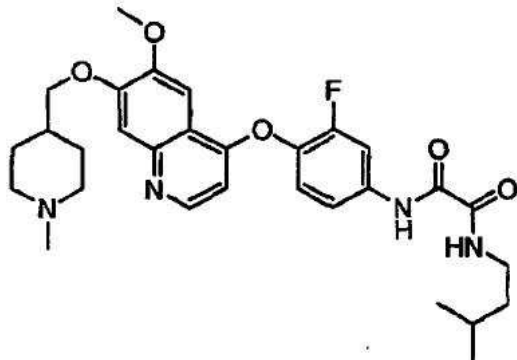
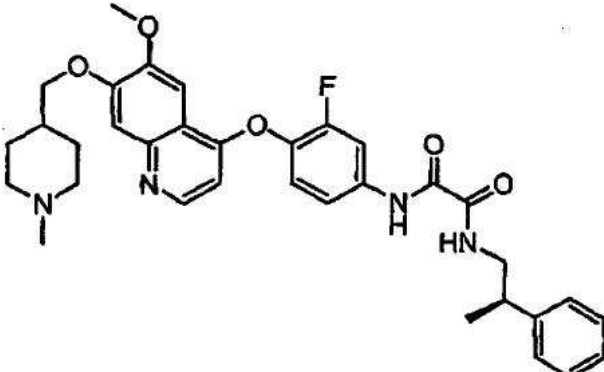
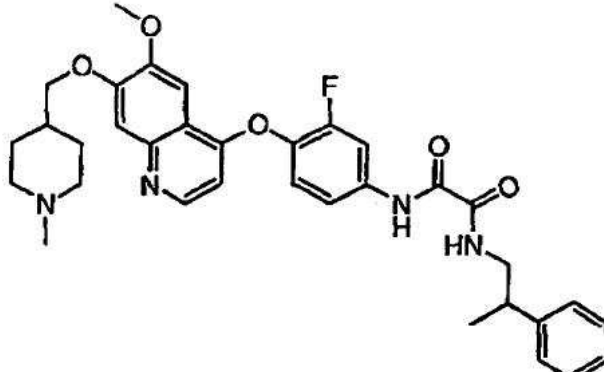
Entrada	Nombre	Estructura
160	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[2-(3-fluorofenil)-etilo]-oxalamida	
161	N-[2-(2-Cloro-fenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
162	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[2-(3-metoxifenil)-etilo]-oxalamida	
163	N-(1,2-Difenil-etil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	

Entrada	Nombre	Estructura
164	N-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
165	N-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilol]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
166	N-[2-(4-Etil-fenil)-etil]-N-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	

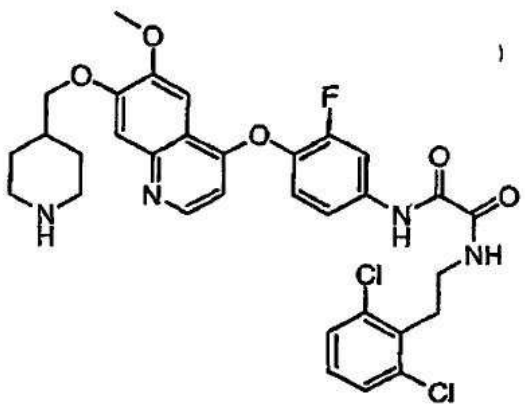
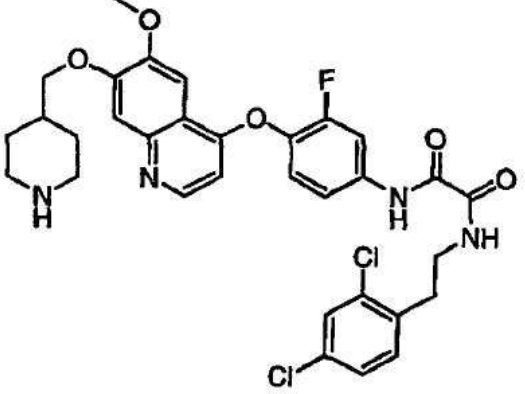
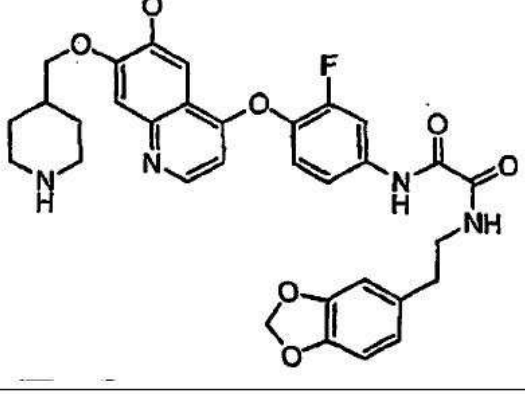
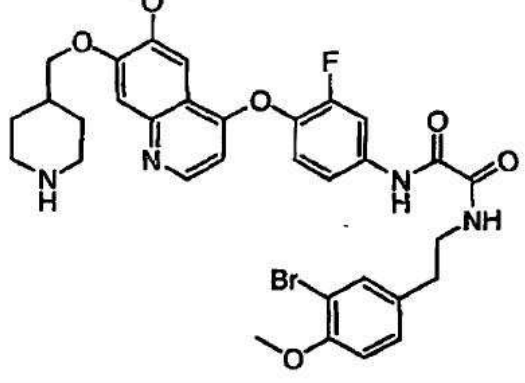
Entrada	Nombre	Estructura
167	N-[2-(4-Etoxi-fenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
168	N-[2-(4-Etoxi-3-metoxifenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
169	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[2-(4-fenoxifenil)-etil]-oxalamida	

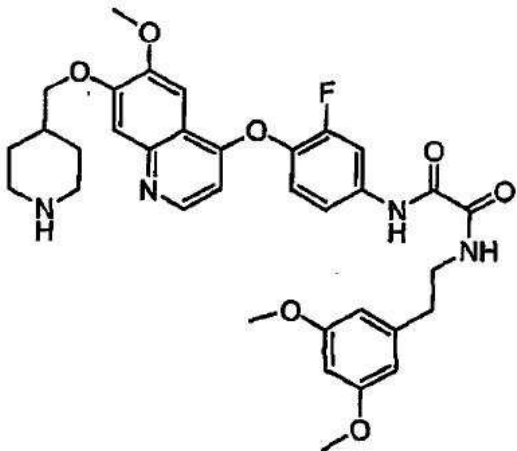
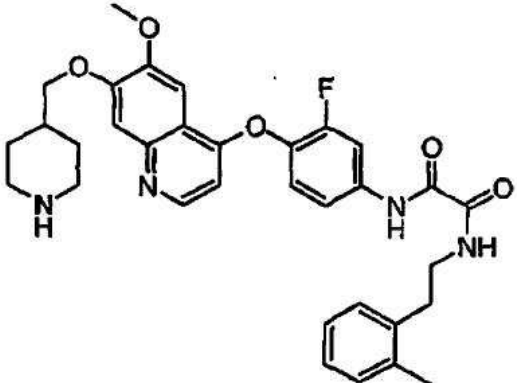
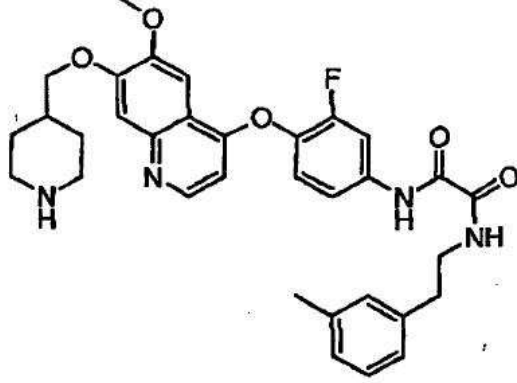
Entrada	Nombre	Estructura
170	N-[2-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-etilo]-N-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
171	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-piridin-2-iletil)-oxalamida	
172	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-piridin-4-iletil)-oxalamida	
173	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[2-(4-fluorofenil)-etilo]-oxalamida	

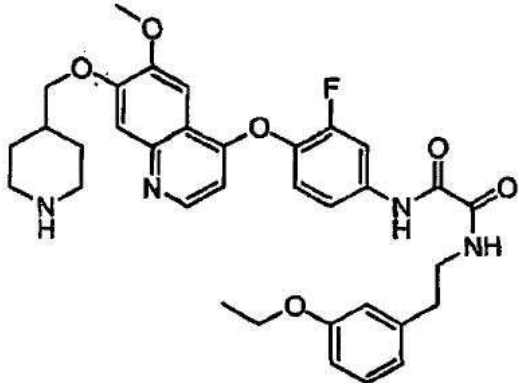
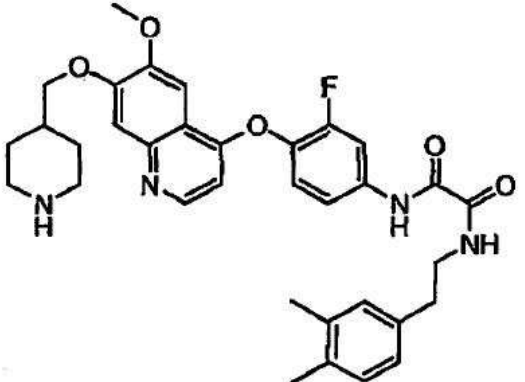
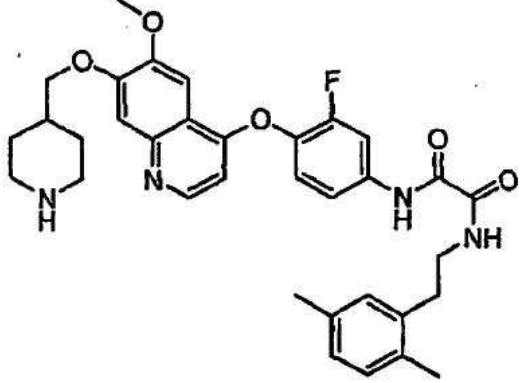
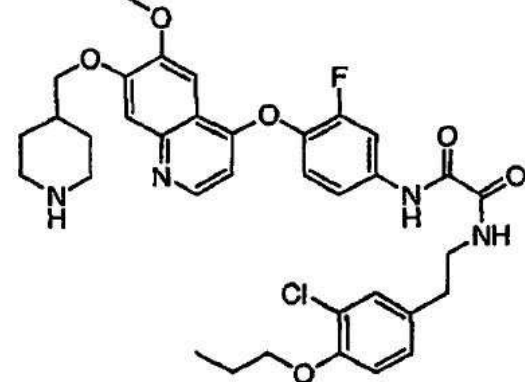
Entrada	Nombre	Estructura
174	N-[2-(2-Bromo-fenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
175	N-[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-etilo]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
176	N-(3Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-N'-(2R-fenilpropil)-oxalamida	
177	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-indan-1-il-oxalamida	

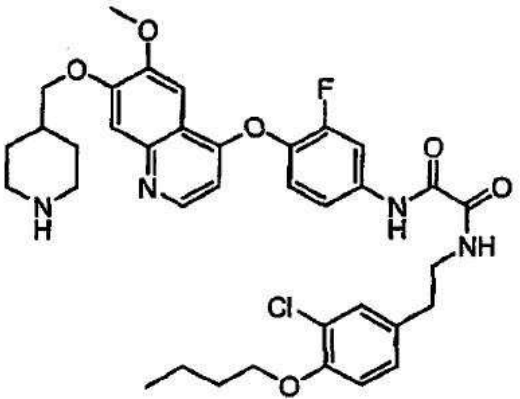
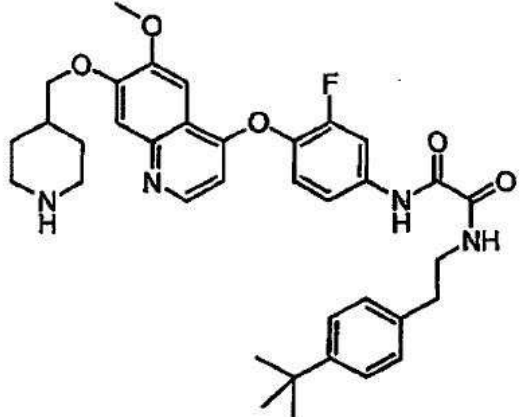
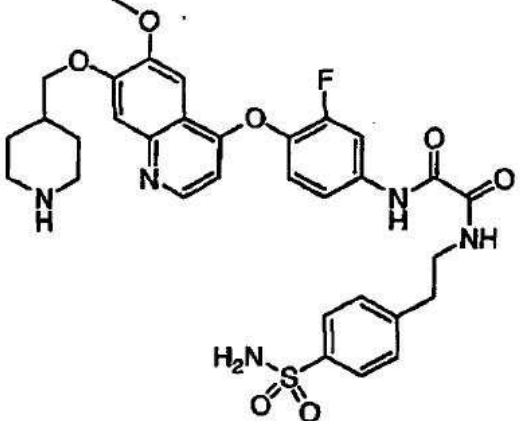
Entrada	Nombre	Estructura
178	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-isobutil-oxalamida	
179	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(3-metilobutil)-oxalamida	
180	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2R-fenilpropil)-oxalamida	
181	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-fenilpropil)-oxalamida	

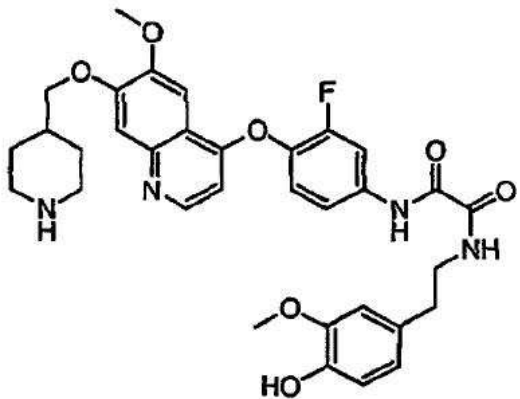
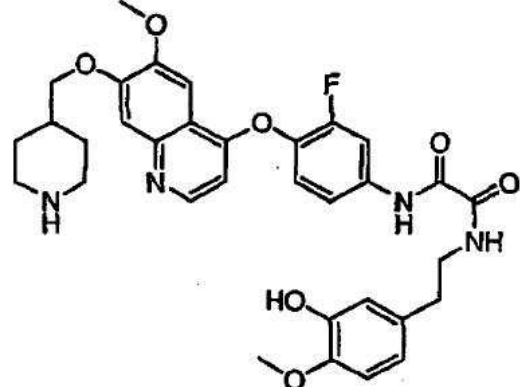
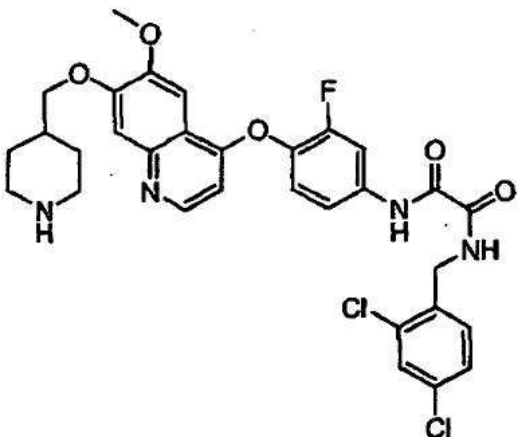
Entrada	Nombre	Estructura
182	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-indan-2-il-oxalamida	
183	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(1R-feniletil)-oxalamida	
184	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(1S-feniletil)-oxalamida	
185	N-[2-(3-Bromo-fenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	

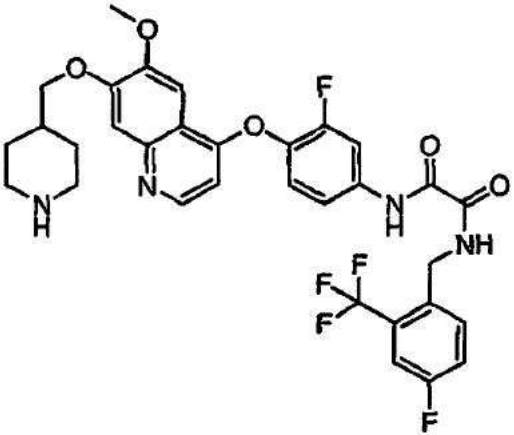
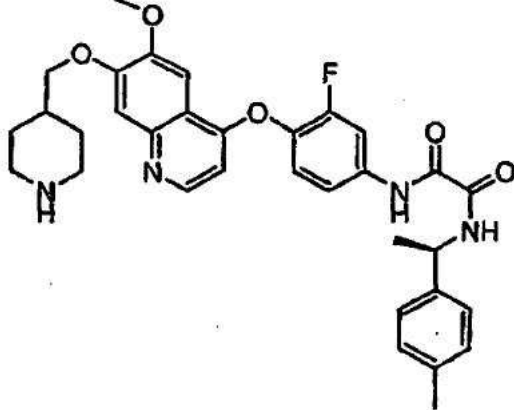
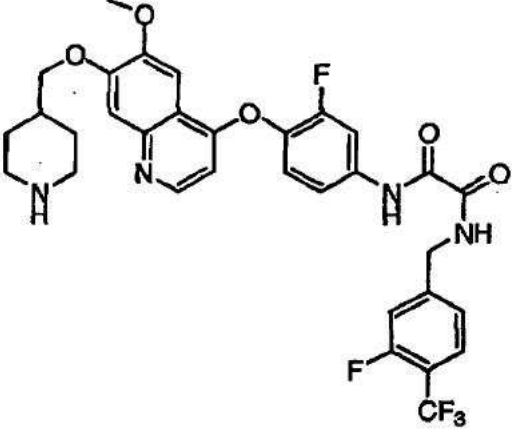
Entrada	Nombre	Estructura
186	N-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
187	N-[2-(2,4-Dichloro-fenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
188	N-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
189	N-[2-(3-Bromo-4-metoxifenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	

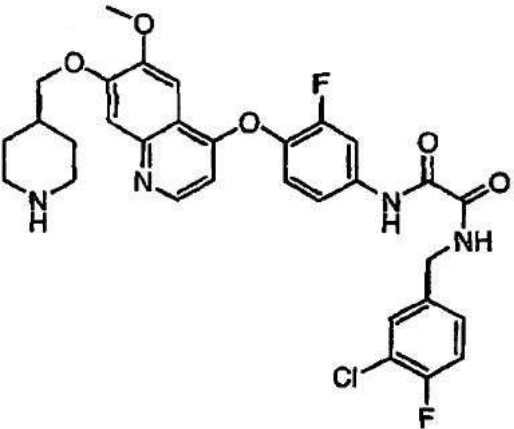
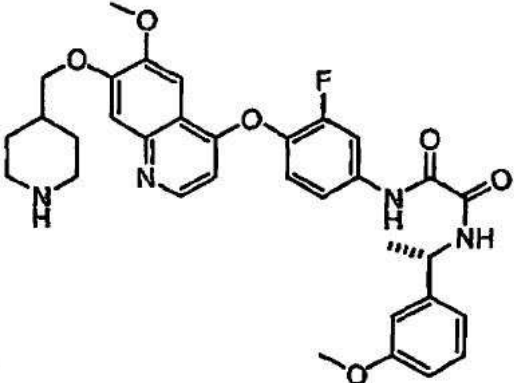
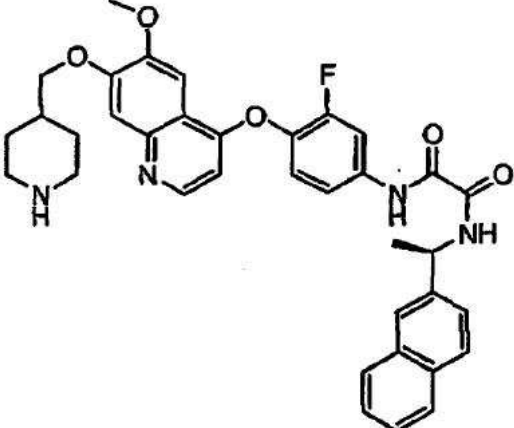
Entrada	Nombre	Estructura
190	N-[2-{3,5-Dimetoxi-fenil}-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
191	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-ilmetoxi]-fenil}-N'-(2-o-toliletil)-oxalamida	
192	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-ilmetoxi]-fenil}-N'-(2-m-toliletil)-oxalamida	

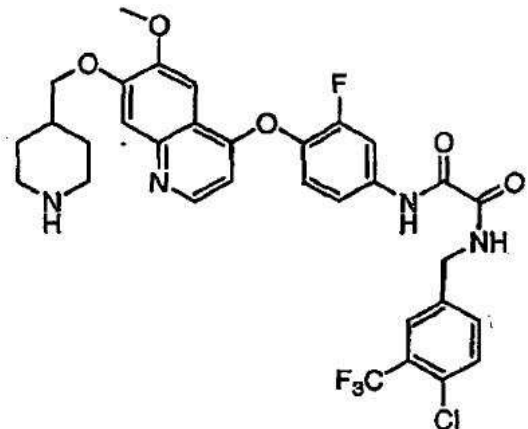
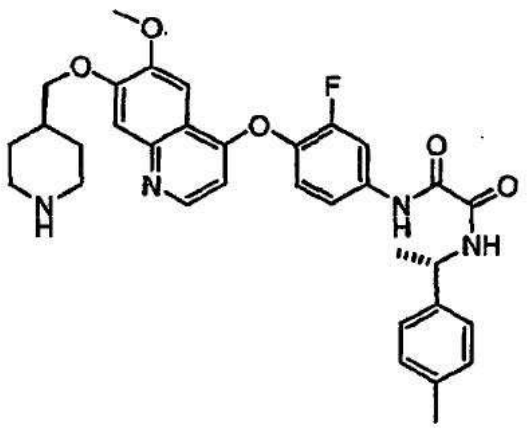
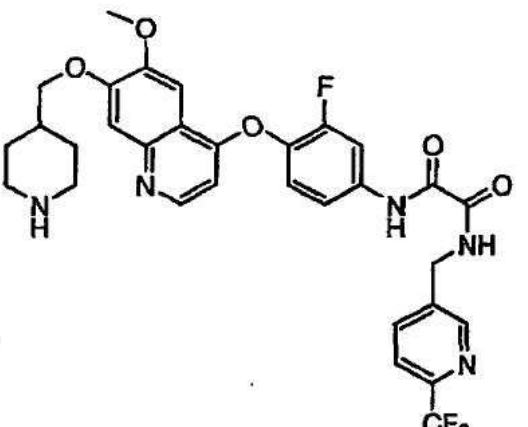
Entrada	Nombre	Estructura
193	N-[2-(3-Etoxi-fenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
194	N-[2-(3,4-Dimetil-fenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
195	N-[2-(2,5-Dimetil-fenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
196	N-[2-(3-Cloro-4-propoxi fenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	

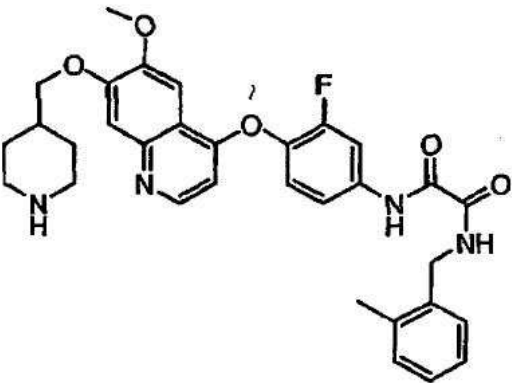
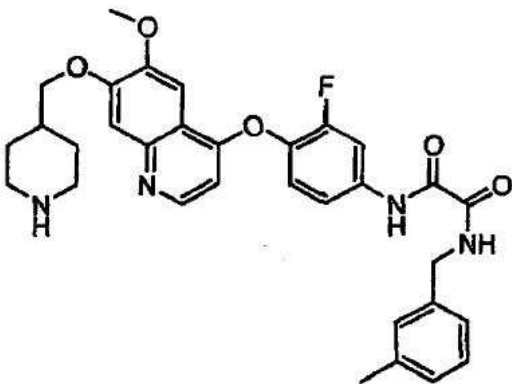
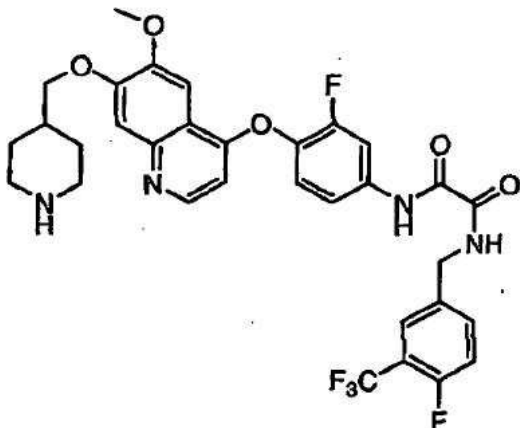
Entrada	Nombre	Estructura
197	N-[2-(4-Butoxi-3-clorofenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
198	N-[2-(4-tert-Butil-fenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
199	N-(3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-N'-[2-(4-sulfamoilfenil)-etil]-oxalamida	

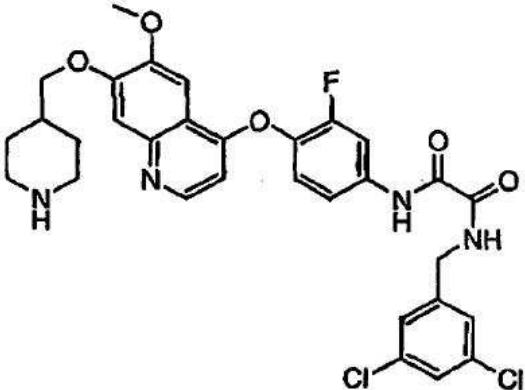
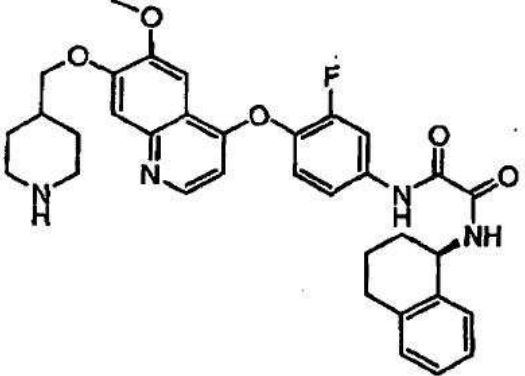
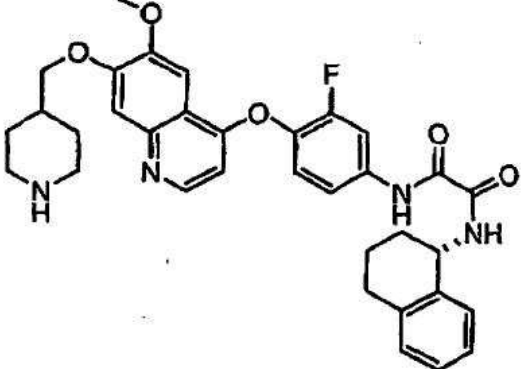
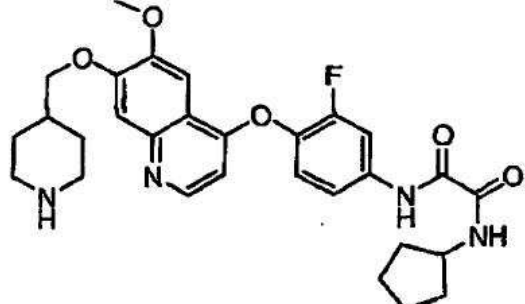
Entrada	Nombre	Estructura
200	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida	
201	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida	
202	N-(2,4-Dicloro-bencil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	

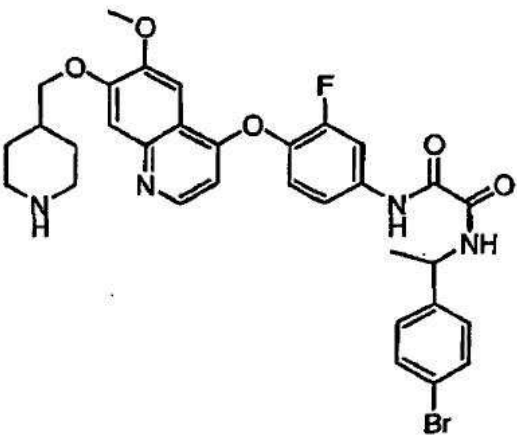
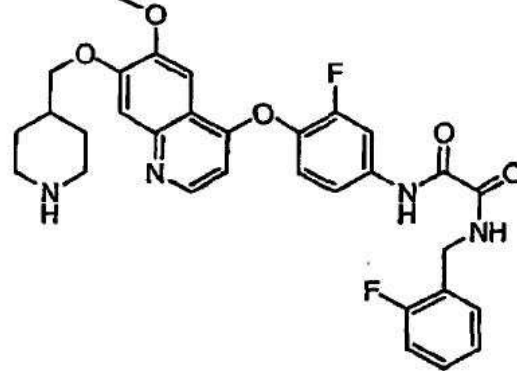
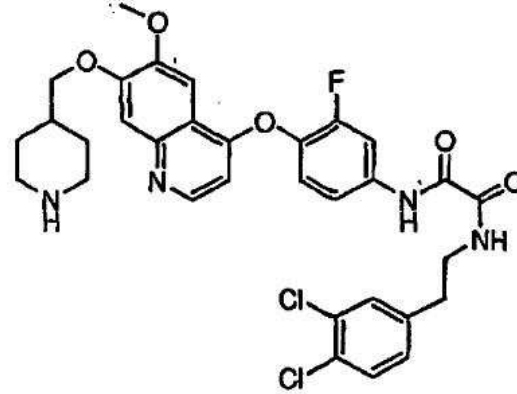
Entrada	Nombre	Estructura
203	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-oxalamida	
204	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(1-p-toliletil)-oxalamida	
205	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-oxalamida	

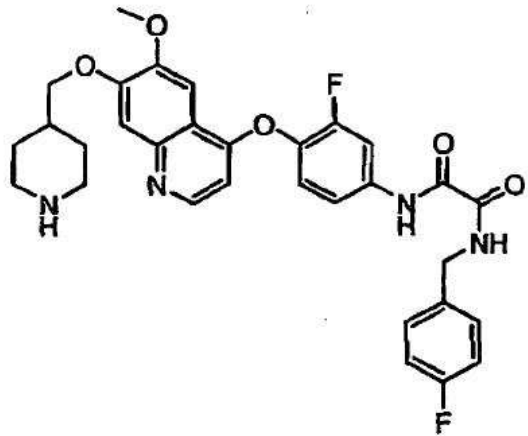
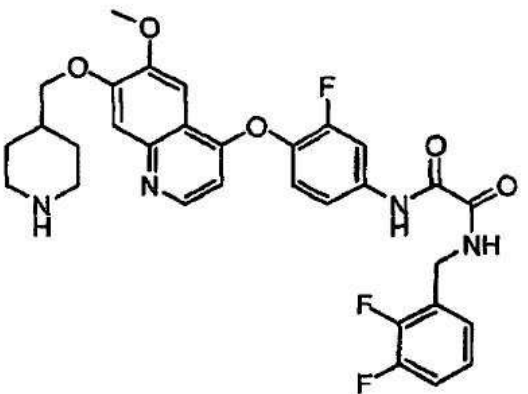
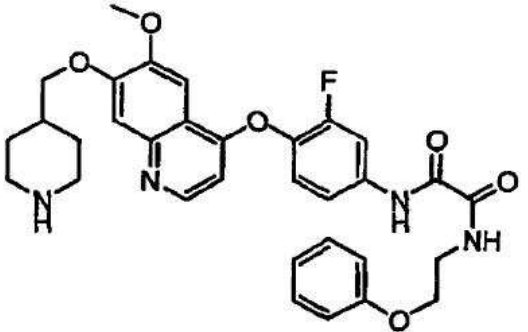
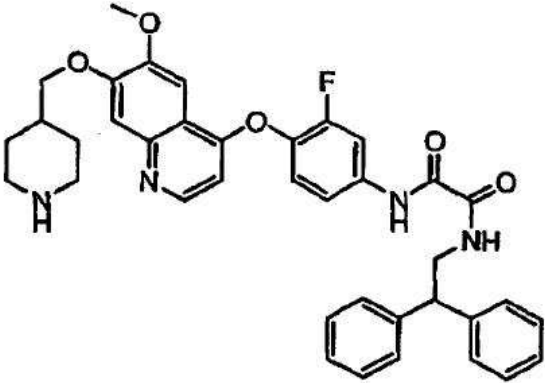
Entrada	Nombre	Estructura
206	N-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-N-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
207	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil} N'-[1-(3-metoxifenil)-etil]-oxalamida	
208	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(1-naftalen-2-iletil)-oxalamida	

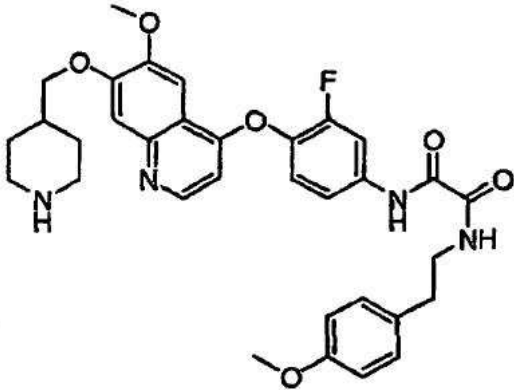
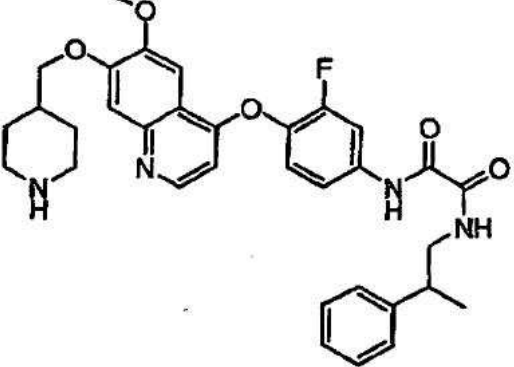
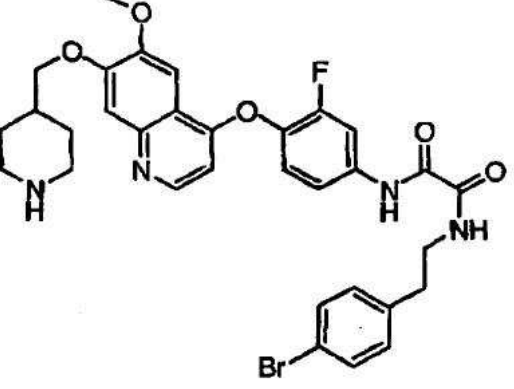
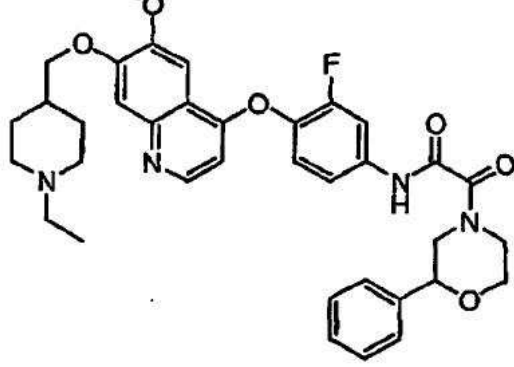
Entrada	Nombre	Estructura
209	N-(4-Cloro-3-trifluorometilbencil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
210	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(1-p-toliletil)-oxalamida	
211	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(6-trifluorometilpiridin-3-ilmetil)-oxalamida	

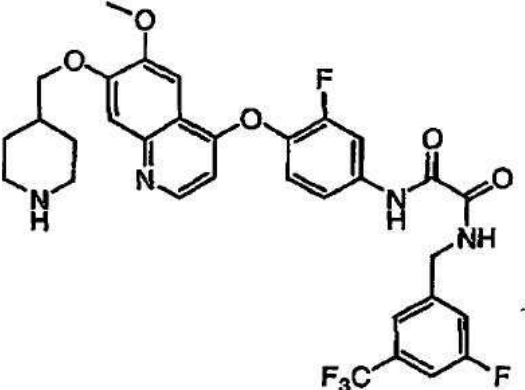
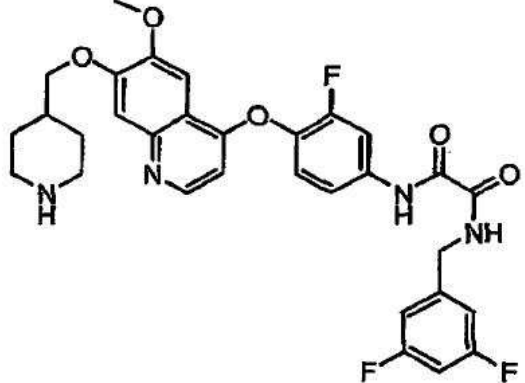
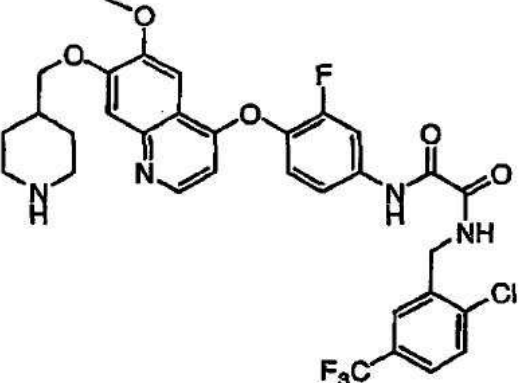
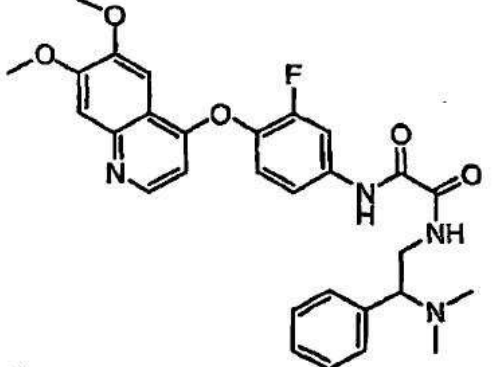
Entrada	Nombre	Estructura
212	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-metilbencil)-oxalamida	
213	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(3-metilbencil)-oxalamida	
214	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-oxalamida	

Entrada	Nombre	Estructura
215	N-(3,5-Dicloro-bencil)-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
216	N-(3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-N'-(1R,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-oxalamida	
217	N-(3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-N'-(1S,2,3,4-tetrahidro naftalen-1-il)-oxalamida	
218	N-Ciclopentil-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	

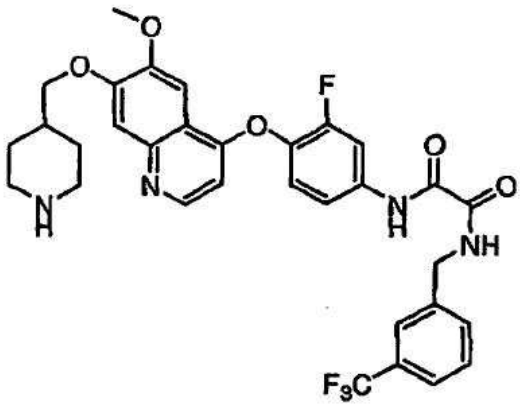
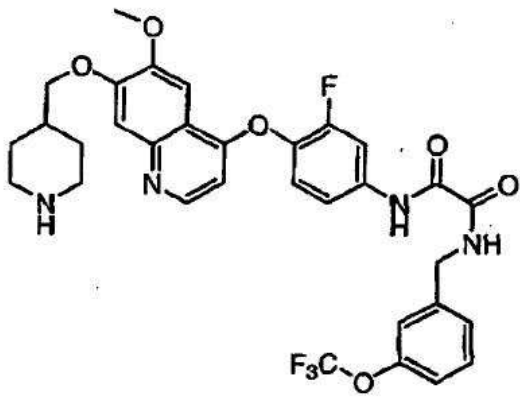
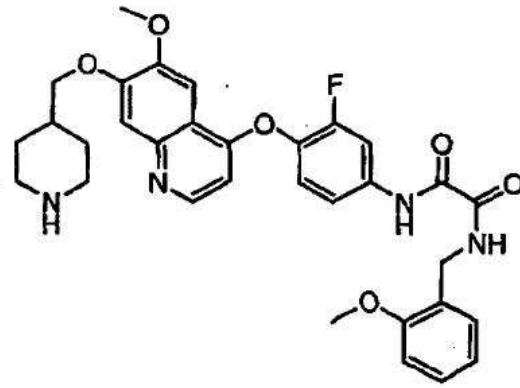
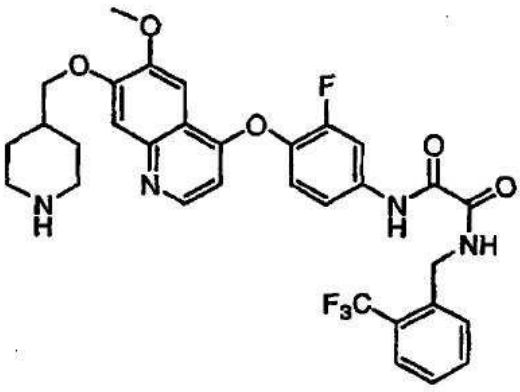
Entrada	Nombre	Estructura
219	N-[1-(4-Bromo-fenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
220	N-(2-Fluoro-bencil)-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
221	N-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	

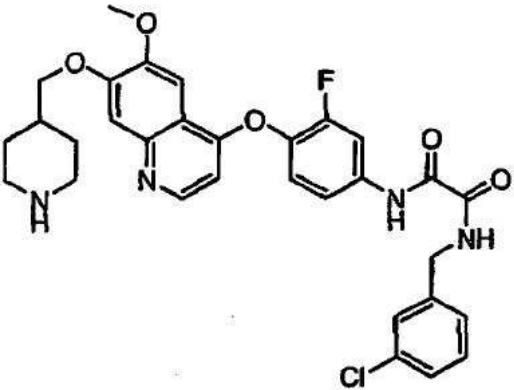
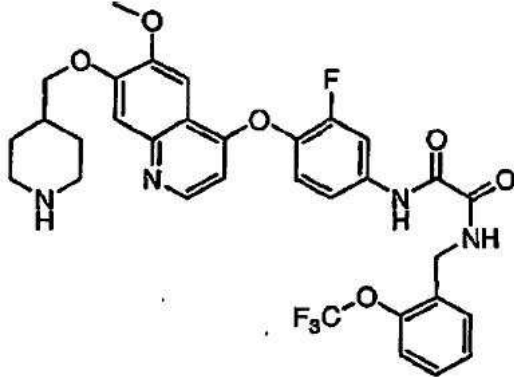
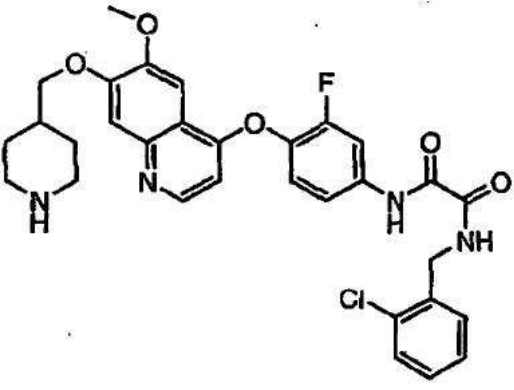
Entrada	Nombre	Estructura
222	N-(4-Fluoro-bencil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
223	N-(2,3-Difluoro-bencil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
224	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-fenoxietil)-oxalamida	
225	N-(2,2-Difenil-etil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	

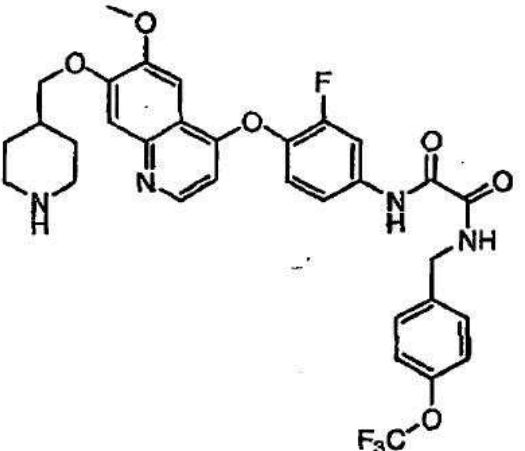
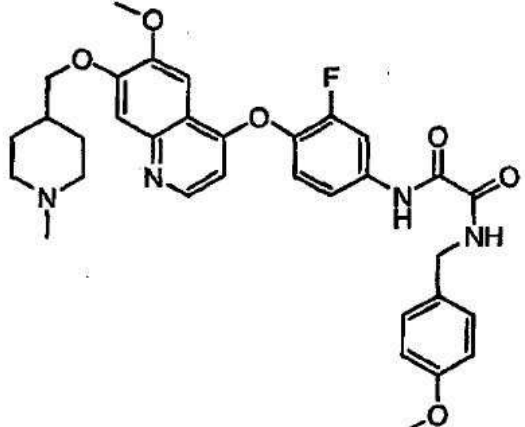
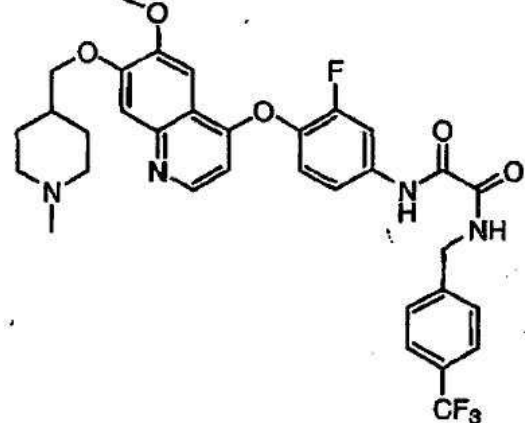
Entrada	Nombre	Estructura
226	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[2-(4-metoxifenil)-etil]-oxalamida	
227	N-{3-Fluoro-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-fenilpropil)-oxalamida	
228	N-[2-(4-Bromo-fenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
229	N-{4-[7-(1-Etil-piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluorofenil}-2-oxo-2-(2-fenil-morfolin-4-il)-acetamida	

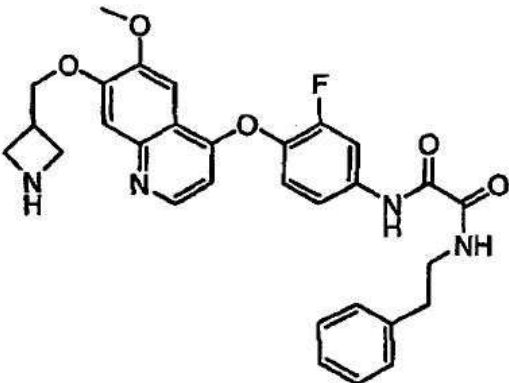
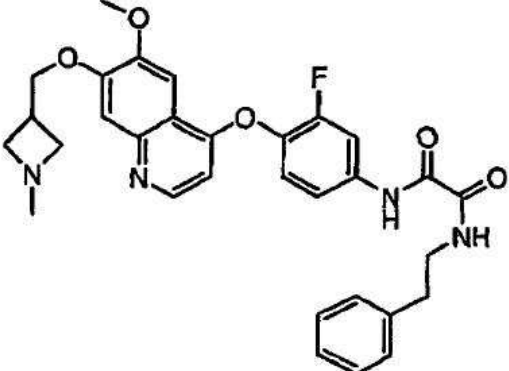
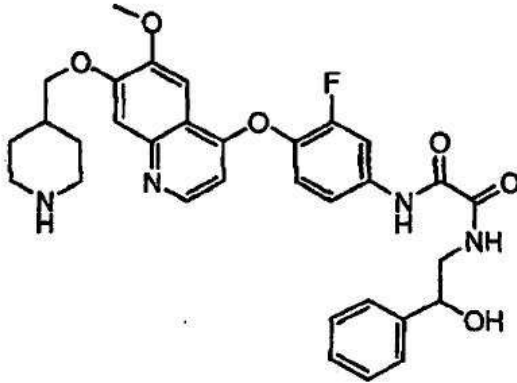
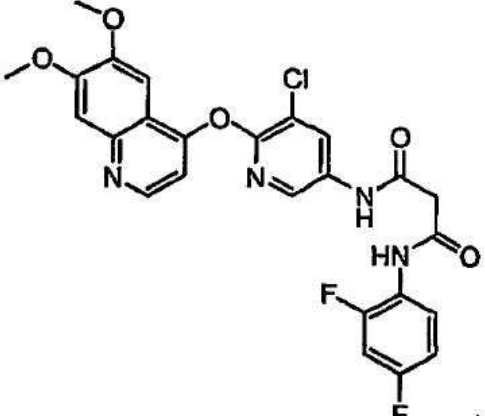
Entrada	Nombre	Estructura
230	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-oxalamida	
231	N-(3,5-Difluoro-bencil)-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
232	N-(2-Cloro-5-trifluorometilbencil)-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
233	N-[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-N'-(2-dimetiloamino-2-fenil-etil)-oxalamida	

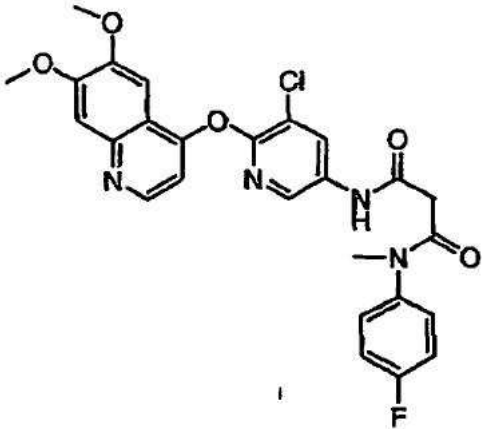
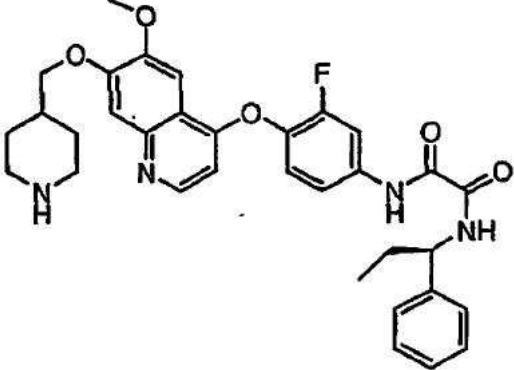
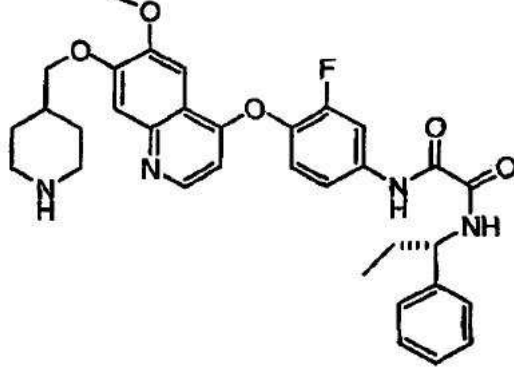
Entrada	Nombre	Estructura
234	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(4-metoxibencil)-oxalamida	
235	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(4-trifluorometilbencil)-oxalamida	
236	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(3-metoxibencil)-oxalamida	

Entrada	Nombre	Estructura
237	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(3-trifluorometilbencil)-oxalamida	
238	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(3-trifluorometoxibencil)-oxalamida	
239	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-metoxibencil)-oxalamida	
240	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-trifluorometilbencil)-oxalamida	

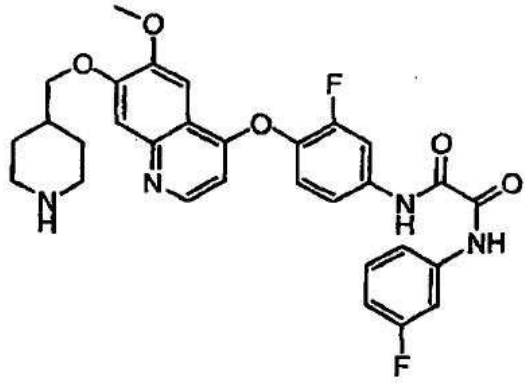
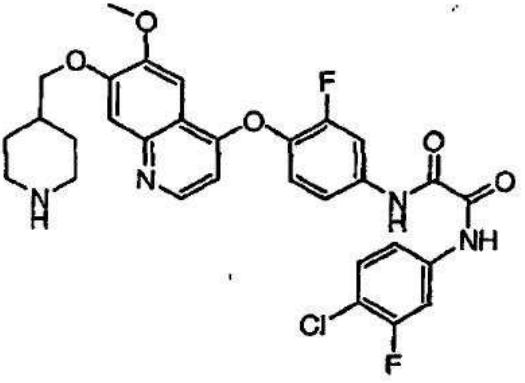
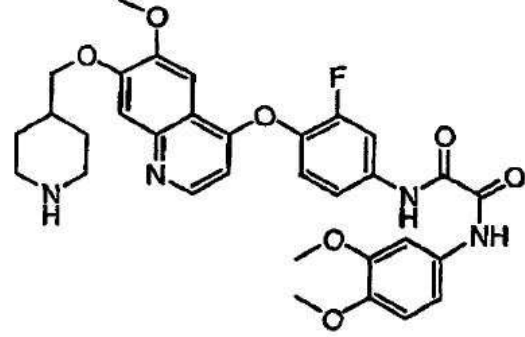
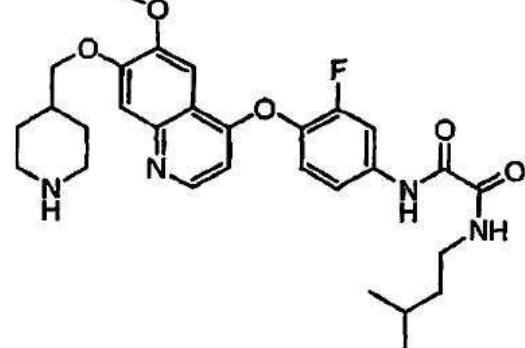
Entrada	Nombre	Estructura
241	N-(3-Cloro-bencil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
242	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-trifluorometoxibencil)-oxalamida	
243	N-(2-Cloro-bencil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	

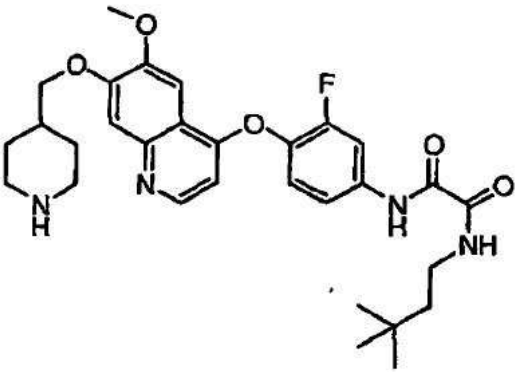
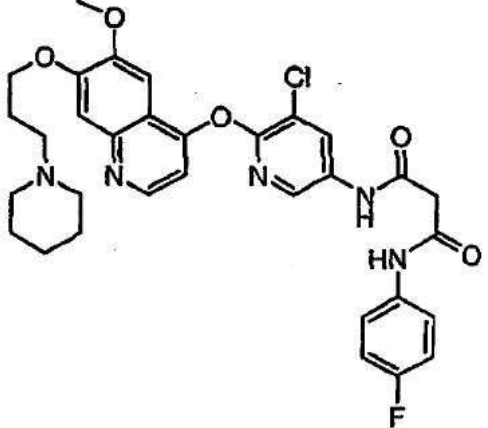
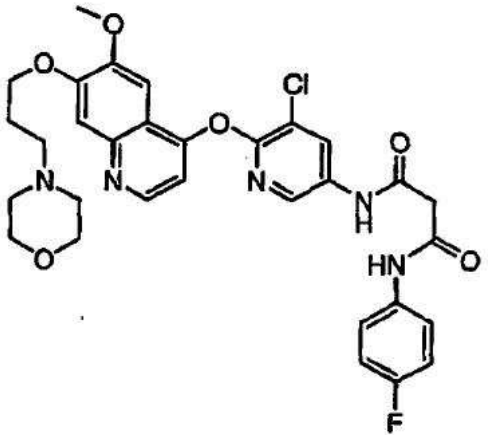
Entrada	Nombre	Estructura
244	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(4-trifluorometoxibencil)-oxalamida	
245	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(4-metoxibencil)-oxalamida	
246	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(4-trifluorometilbencil)-oxalamida	

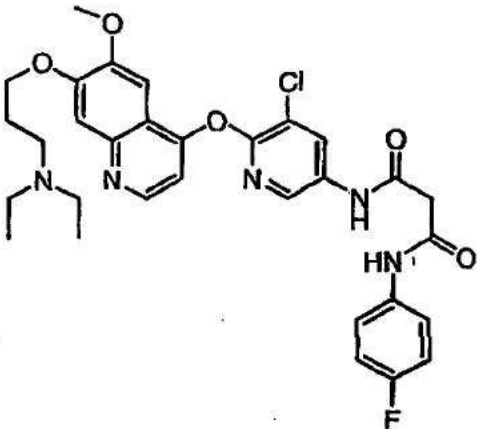
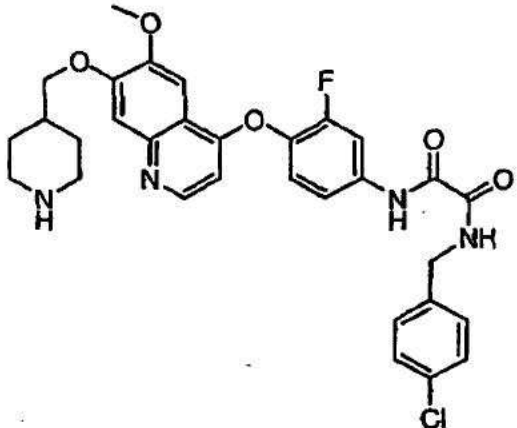
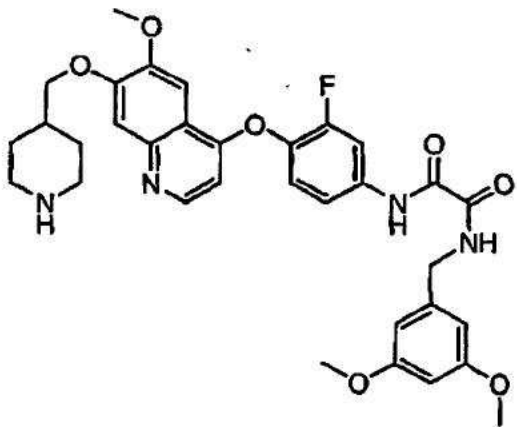
Entrada	Nombre	Estructura
247	N-{4-[7-(Azetidin-3-ilmetoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluorofenil}-N'-fenetil-oxalamida	
248	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metilazetidin-3-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-fenetil-oxalamida	
249	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-hidroxi-2-feniletil)-oxalamida	
250	N-[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]-N'-(2,4-difluoro fenil)-malonamida	

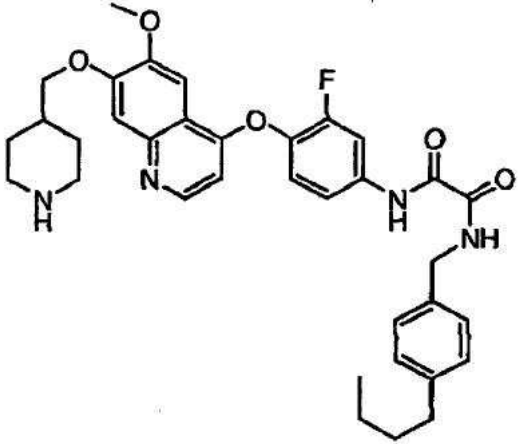
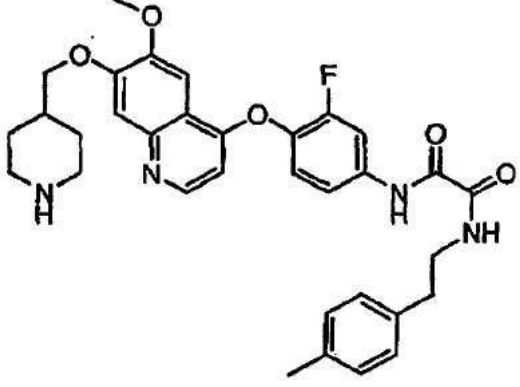
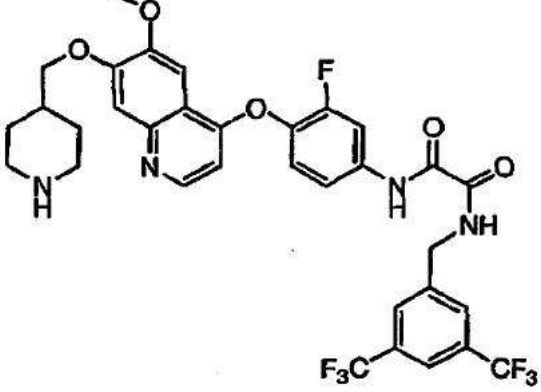
Entrada	Nombre	Estructura
251	N-[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]-N'-(4-fluorofenil)-N'-metil-malonamida	
252	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(1R-fenilpropil)-oxalamida	
253	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(1R-fenilpropil)-oxalamida	

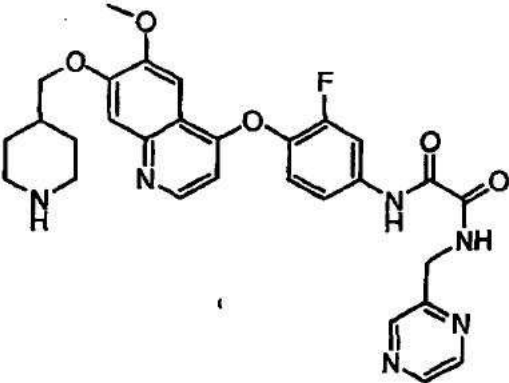
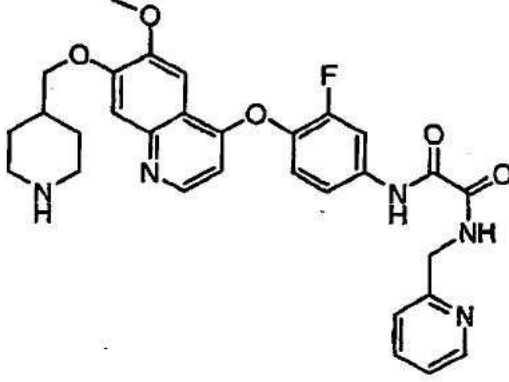
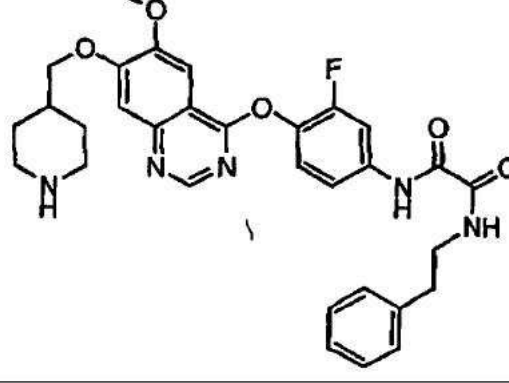
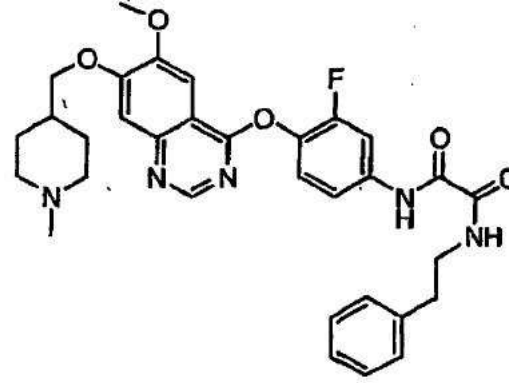
Entrada	Nombre	Estructura
254	N-(3,4-Difluoro-bencil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
255	N-(2,6-Difluoro-bencil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
256	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metilopiperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[2-(4-fluorofenil)-etil]-oxalamida	
257	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metilopiperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-fenil-oxalamida	

Entrada	Nombre	Estructura
258	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(3-fluorofenil)-oxalamida	
259	N-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
260	N-(3,4-Dimetoxi-fenil)-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
261	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(3-metilbutil)-oxalamida	

Entrada	Nombre	Estructura
262	N-(3,3-Dimetil-butil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
263	N-{5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(3-piperidin-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il}-N'-(4-fluorofenil)-malonamida	
264	N-{5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(3-morfolin-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il}-N'-(4-fluorofenil)-malonamida	

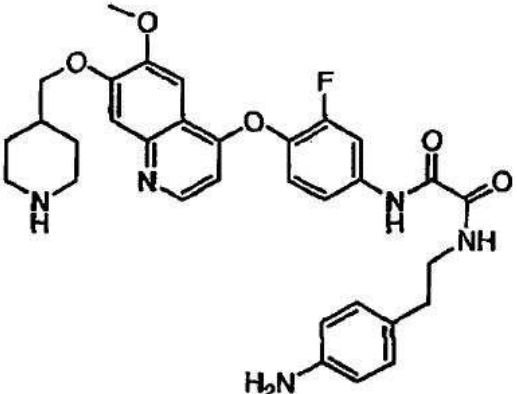
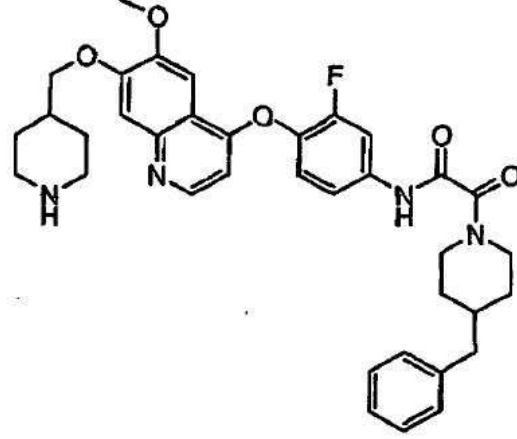
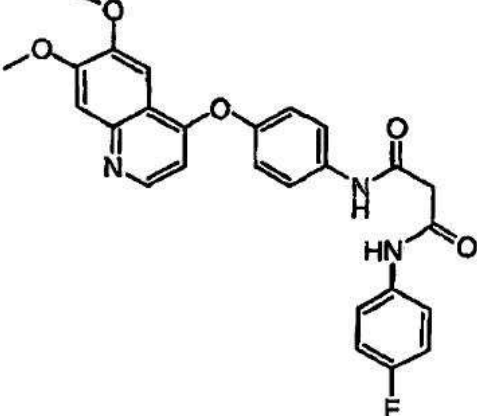
Entrada	Nombre	Estructura
265	N-{5-Cloro-6-[7-(3-dietilamino propoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il}-N'-(4-fluorofenil)-malonamida	
266	N-(4-Cloro-bencil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
267	N-(3,5-Dimetoxi-bencil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	

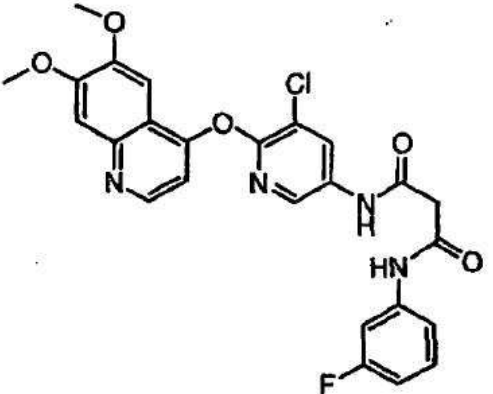
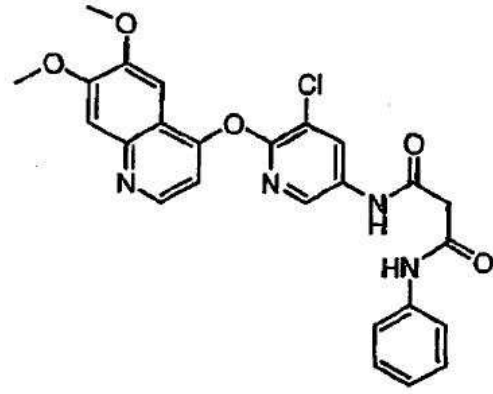
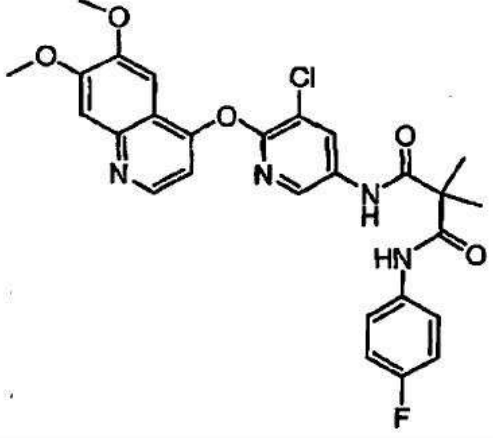
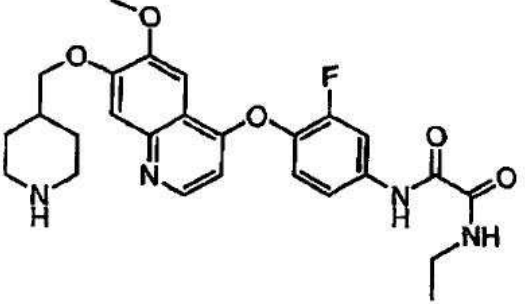
Entrada	Nombre	Estructura
268	N-(4-Butil-bencil)-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
269	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-p-toliletil)-oxalamida	
270	N-{3,5-Bis-trifluorometil-bencil}-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	

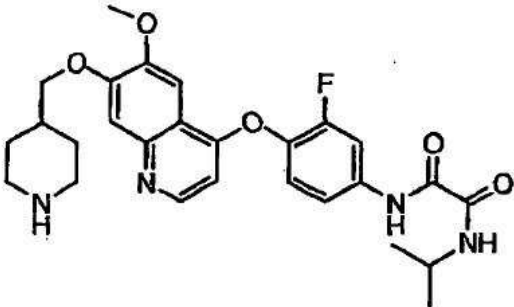
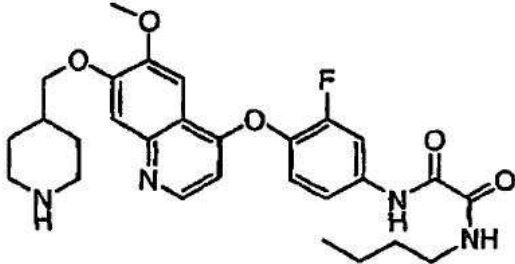
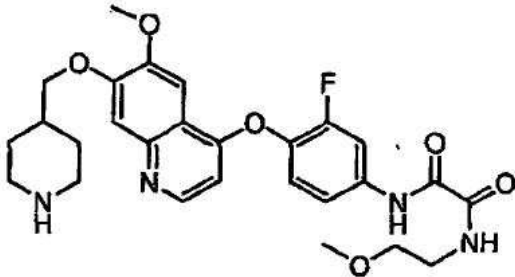
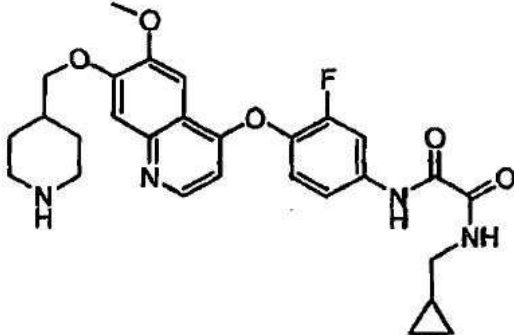
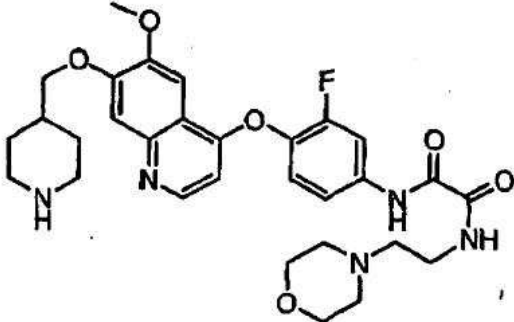
Entrada	Nombre	Estructura
271	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-pizazin-2-ilmetil oxalamida	
272	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-1-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-piridin-2-ilmetil oxalamida	
273	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-N'-fenetil-oxalamida	
274	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-N'-fenetil-oxalamida	

Entrada	Nombre	Estructura
275	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-oxalamida	
276	N-[2-(2-Bromo-6-metoxifenil)-etilo]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
277	N-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N-metil-oxalamida	
278	N-[2-(5-Bromo-2-metoxifenil)-etil]-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	

Entrada	Nombre	Estructura
279	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-oxalamida	
280	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-[1-(4-fluorofenil)-etil]-oxalamida	
281	N-(1S-Bencil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)-N-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
282	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(octahidro ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-N'-fenetil-oxalamida	

Entrada	Nombre	Estructura
283	N-[2-(4-Amino-fenil)-etil]-N'-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-oxalamida	
284	2-(4-Bencil-piperidin-1-il)-N-(3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)-2-oxo-acetamida	
285	N-[4-(6,7-Dimetoxi quinolin-4-iloxi)-fenil]-N'-(4-fluorofenil)-malonamida	

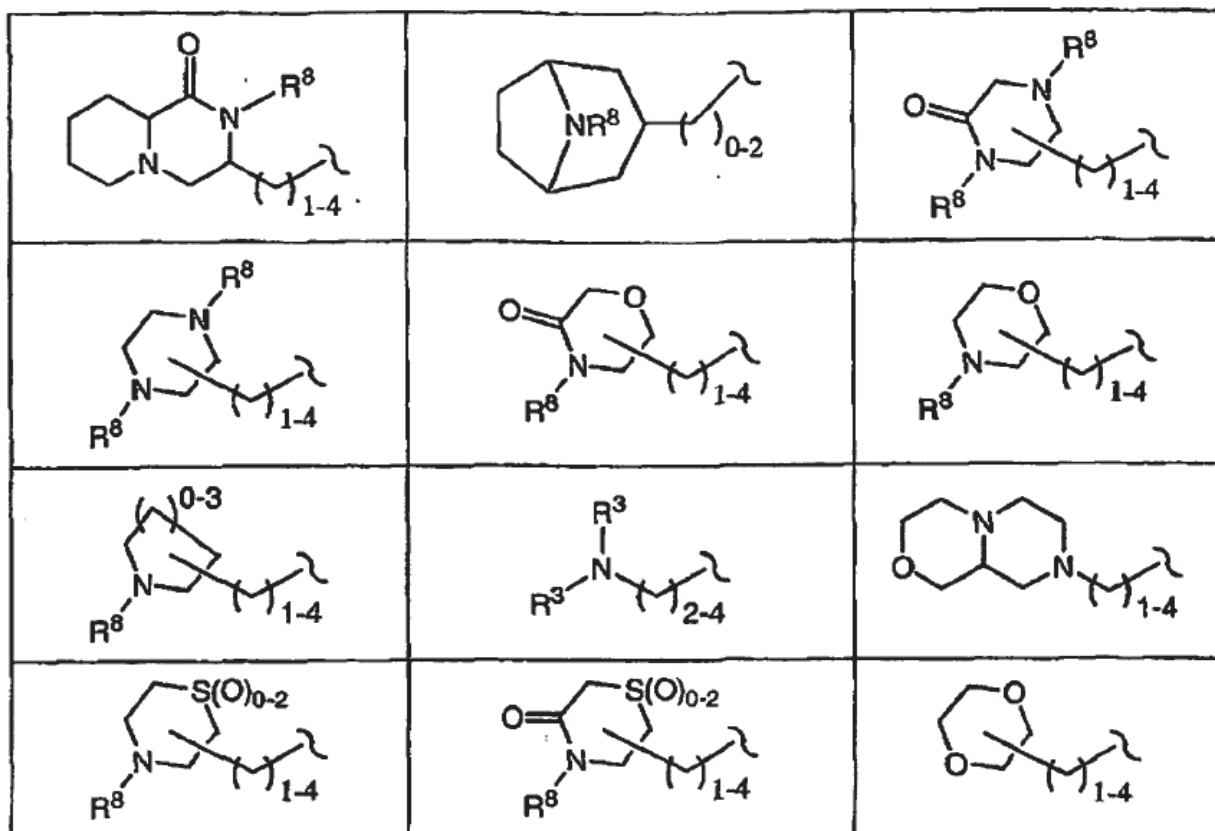
Entrada	Nombre	Estructura
286	N-[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]-N'-(3-fluorofenil)-malonamida	
287	N-[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]-N-fenil malonamida	
288	N-[5-Cloro-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]-N'-(4-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-malonamida	
289	N-Etil-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	

Entrada	Nombre	Estructura
290	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-isopropil-oxalamida	
291	N-Butil-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
292	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-metoxietil)-oxalamida	
293	N-Ciclopropilmetil-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida	
294	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-(2-morfolin-4-iletil)-oxalamida	

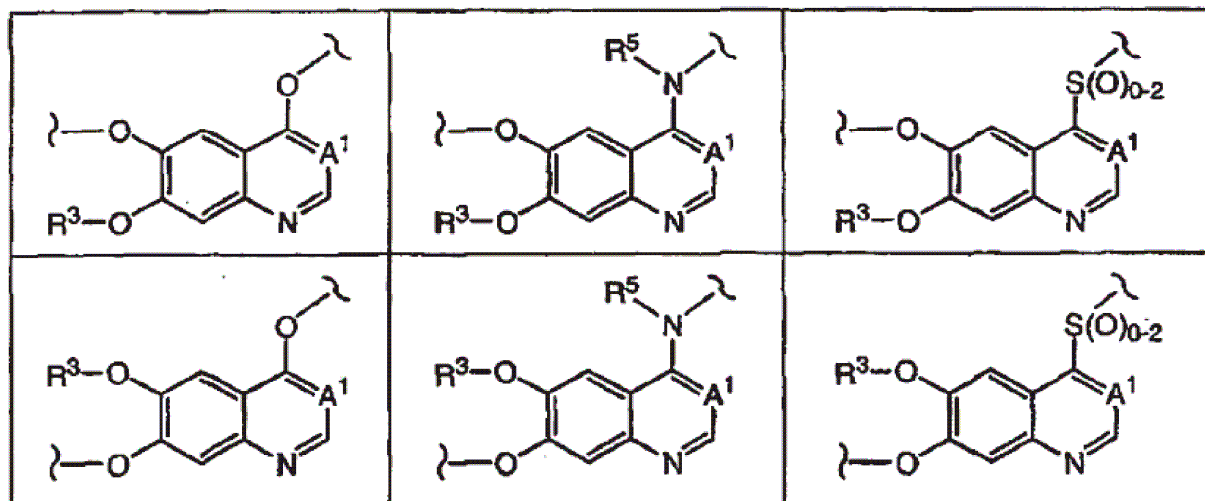
Entrada	Nombre	Estructura
295	N-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-acetamida	
296	N-Etil-N'-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N-metil-oxalamida	

[0078] En otro aspecto, la descripción comprende un compuesto para modular la actividad de quinasa de fórmula A-B-C, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o profármaco del mismo, donde, A se selecciona entre:

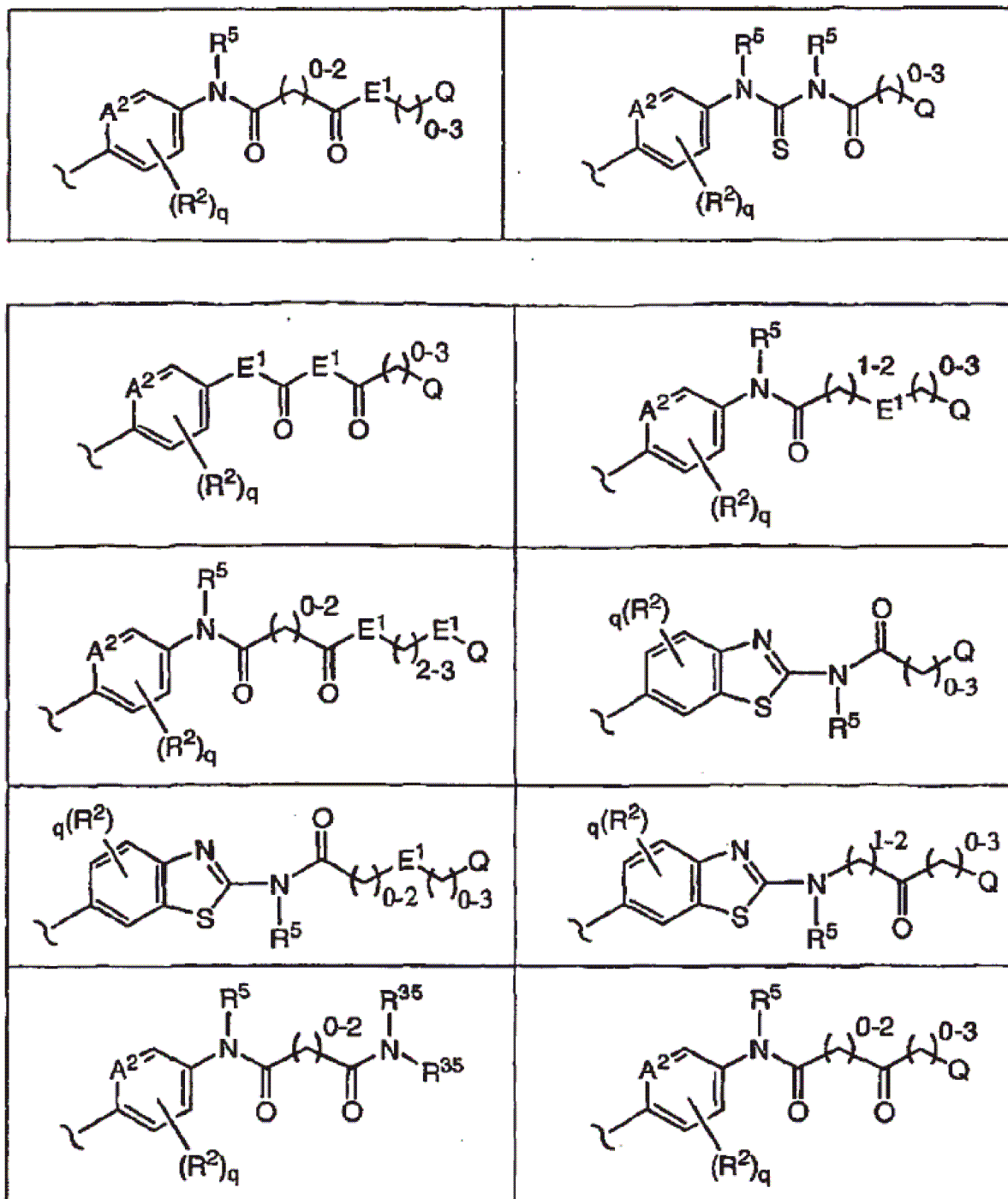
$-R^3$		



B se selecciona entre:



y, C se selecciona entre:



donde R^2 se selecciona entre -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NH₂, -NO₂, -OR³, -NR³R³, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

q es 0 a 2;

cada R^3 se selecciona independientemente entre -H, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo, y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

dos R^3 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocíclico de cuatro a siete miembros, conteniendo opcionalmente dicho heterocíclico de cuatro a siete miembros un heteroátomo adicional con un grupo seleccionado entre -H, trihalometilo, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁵, -C(O)R⁵, y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

cada R^{35} se selecciona independientemente entre -H, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)SR^3$, $-SO_2R^3$, $-C(=O)N(R^3)R^3$, y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

dos R^{35} , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden combinarse para formar un heteroalíclico opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro de R^{60} , dicho heteroalíclico puede tener un heteroátomo anular adicional, y dicho heteroalíclico puede tener un arilo fusionado al mismo, dicho arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro de R^{60} adicionales;

A^1 se selecciona entre =N-, =C(H)-, y =C(CN)-;

A^2 es =N- o =C(H)-;

R^5 es -H o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^8 se selecciona entre R^3 , $-SO_2NR^3R^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-SO_2R^3$, y $-C(O)R^3$;

R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente entre -H, y $-OR^{12}$; o

R^9 se selecciona entre -H, y $-OR^{12}$, y R^{10} y R^{11} , cuando se consideran juntos, son un alquilideno opcionalmente sustituido o un oxo; y

R^{12} se selecciona entre -H, $-C(O)R^3$, alquilideno inferior opcionalmente sustituido, arilalquilideno inferior opcionalmente sustituido, heterociclilalquilideno inferior opcionalmente sustituido, alquilideno inferior opcionalmente sustituido, arilalquilideno inferior opcionalmente sustituido, heterociclilalquilideno inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilarilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo inferior opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido;

o dos R^{12} , cuando se consideran juntos, forman 1) un cetal espirocíclico correspondiente cuando dichos dos R^{12} provienen de R^{10} y R^{11} , o 2) un cetal cíclico correspondiente cuando dichos dos R^{12} provienen de R^9 y uno de R^{10} y R^{11} ;

E^1 se selecciona entre -O-, $-CH_2-$, $-N(R^5)-$, y $-S(O)_{0-2}-$;

Q es un sistema anular de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con entre cero y cuatro de R^{20} ;

R^{20} se selecciona entre -H, halógeno, trihalometilo, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^3$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

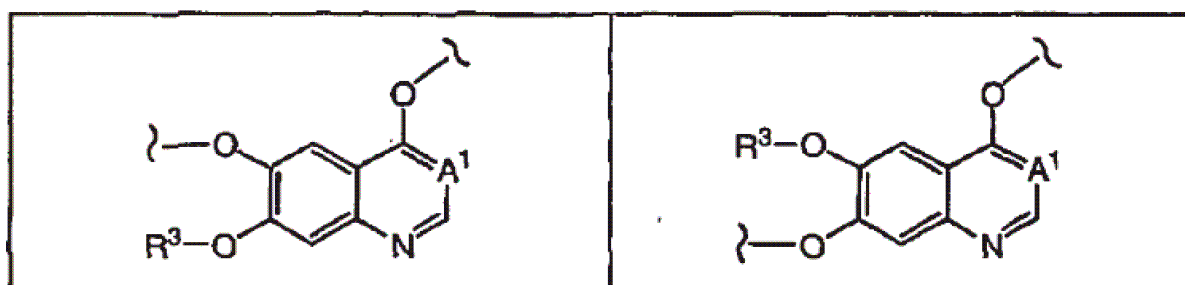
R^{60} se selecciona entre -H, halógeno, trihalometilo, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^3$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y arilalquilo opcionalmente sustituido;

dos de R^{60} , cuando se unen a un carbono no aromático, pueden ser oxo;

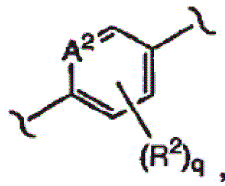
cada metileno en cualquiera de las fórmulas anteriores está independientemente opcionalmente sustituido con R^{25} ;

cada R^{25} se selecciona independientemente entre halógeno, trihalometilo, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^3$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo, y alquilo inferior opcionalmente sustituido; dos de R^{25} , junto con el carbono o carbonos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un alicíclico o heteroalíclico de tres a siete miembros, dos de R^{25} en un único carbono pueden ser oxo;

con la condición de que cuando B se selecciona entre:

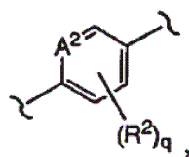


y C contiene

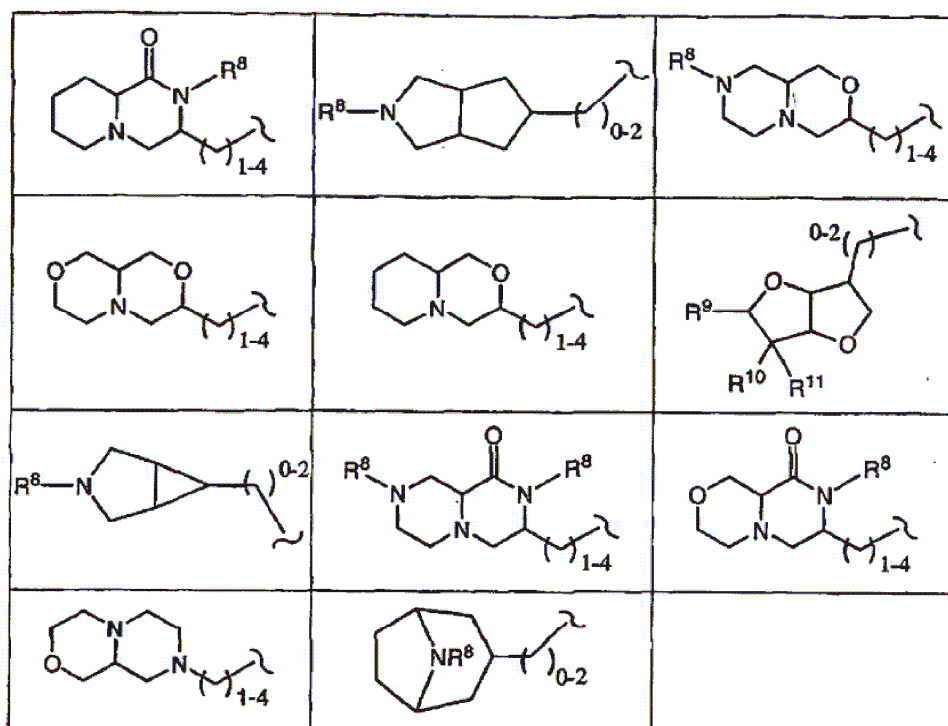


y la parte restante de C contiene uno de:

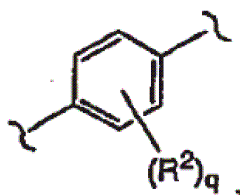
unido directamente a



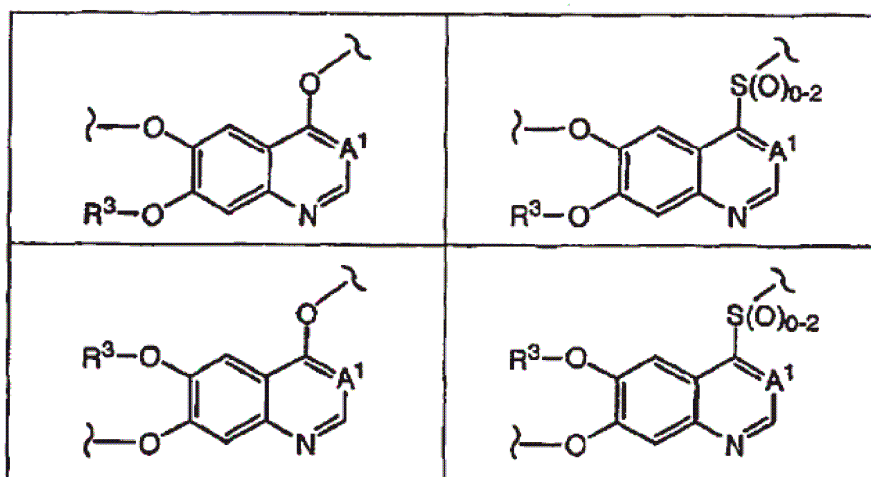
entonces A debe ser uno de:



y con la condición de que cuando C contiene

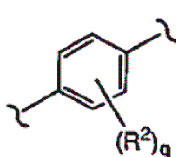


y B se selecciona entre:



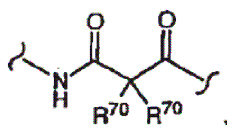
entonces la parte de C unida directamente a

5



10 no puede contener

15

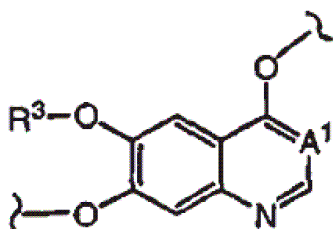


20 cuando R^{70} se selecciona entre -H, alquilo C_{1-4} , y alcoxilo C_{1-4} .

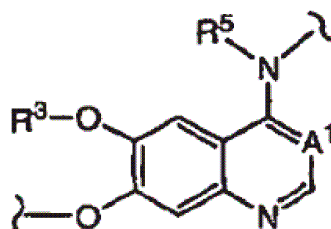
[0079] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0078], donde Q se selecciona entre fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahydronaftilo, indanilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazínilo, tetrahydroisoquinolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiránilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, benzotielilo, y oxadiazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro de R^{20} ; donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, y alquilo inferior opcionalmente sustituido.

[0080] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0079], donde B es cualquiera de los siguientes:

35



40

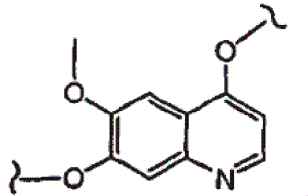


donde A^1 es =N- o =C(H)-.

45

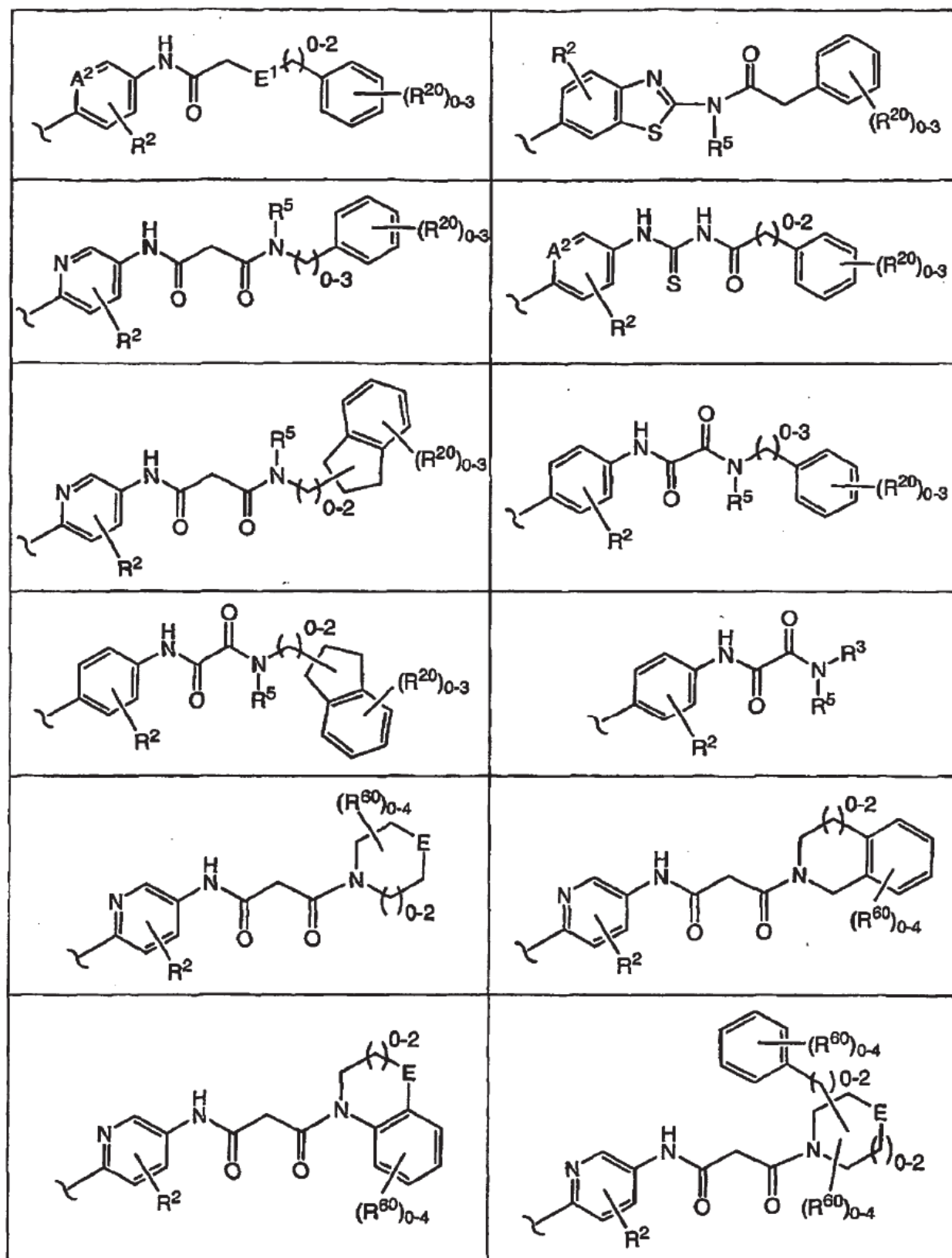
[0081] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0080], donde B es

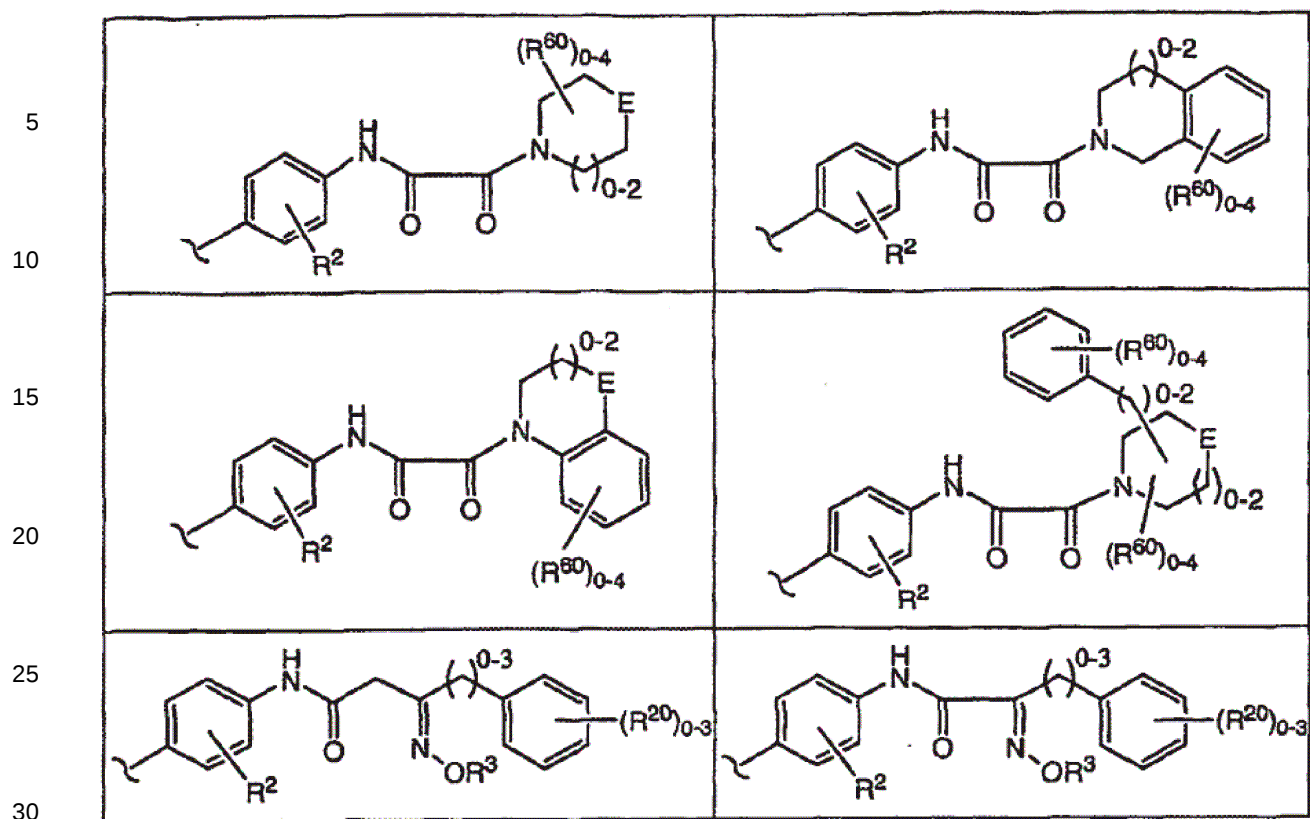
50



55

[0082] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0081], donde C se selecciona entre:





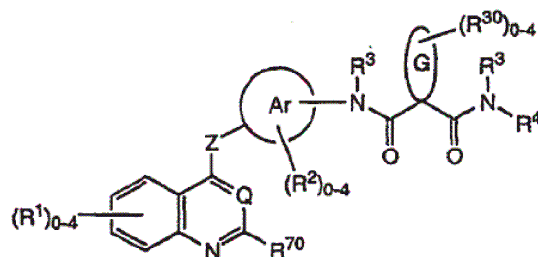
donde R^2 , R^3 , R^5 , R^{20} , R^{25} y R^{60} son tal como se han definido anteriormente.

[0083] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0082], R^2 se selecciona entre halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -OR³, -NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, y alquilo inferior opcionalmente sustituido.

[0084] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0083], donde R^2 es halógeno.

[0085] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0084], donde R^2 es flúor o cloro.

[0086] En otro aspecto, la descripción comprende un compuesto para modular la actividad de quinasa según la Fórmula XI,



XI

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o profármaco del mismo, donde,

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, -OR³, -NO₂, NH₂, -NR³R⁴, -D-R⁵⁰ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R^{70} se selecciona entre -H, halógeno, -OR³, -S(O)₀₋₂R³, -NO₂, -NH₂, -NR³R⁴, y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

Q se selecciona entre =N-, =C(H)-, y =C(CN)-;

Z se selecciona entre $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, $-\text{O}-$, y $-\text{NR}^5-$;

Ar un arileno de cinco a seis miembros o un heteroarileno de cinco a seis miembros que contiene entre uno y tres heteroátomos;

G un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroalíclico opcionalmente sustituido;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno, trihalometilo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente $-\text{H}$ o R^4 ;

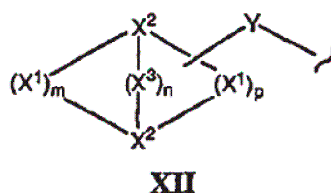
cada R^4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heterociclil alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o

R^3 y R^4 , cuando se consideran juntos con un nitrógeno común al que está unidos, forman un heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente dicho heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido por lo menos un heteroátomo anular adicional seleccionado entre N, O, S, y P;

R^5 es $-\text{H}$ o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada D se selecciona independientemente entre $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, y $-\text{NR}^5-$;

cada R^{50} es independientemente R^3 , o según la fórmula XII;



donde X^1 , X^2 , y opcionalmente X^3 , representan los átomos de un sistema anular saturado con puente, comprendiendo dicho sistema anular saturado con puente hasta cuatro heteroátomos anulares representados por cualquiera de X^1 , X^2 , y X^3 ; donde,

cada X^1 se selecciona independientemente entre $-\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, y $-\text{NR}^8-$;

cada X^2 es independientemente un metino de cabeza de puente opcionalmente sustituido o un nitrógeno de cabeza de puente;

cada X^3 se selecciona independientemente entre $-\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, y $-\text{NR}^8-$;

Y es:

un enlazador alquilideno inferior opcionalmente sustituido, entre D y 1) cualquiera átomo anular del sistema anular saturado con puente, excepto X^2 cuando X^2 es un nitrógeno de cabeza de puente, o 2) cualquiera heteroátomo representado por cualquiera de R^6 o R^7 ; siempre que existan por lo menos dos átomos de carbono entre D y cualquier heteroátomo anular del sistema anular saturado con puente o cualquier heteroátomo representado por cualquiera de R^6 o R^7 ;

o Y está ausente, cuando Y está ausente, dicho sistema anular saturado con puente, está unido directamente a D a través de un carbono anular de dicho sistema anular saturado con puente, a menos que D sea $-\text{SO}_2-$, en cuyo caso dicho sistema anular saturado con puente está unido directamente a D a través de cualquier átomo anular de dicho sistema anular saturado con puente;

m y p son cada uno independientemente uno a cuatro;

n es cero a dos, cuando n igual a cero, entonces existe un enlace simple entre los dos X^2 cabezas de los puentes;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente entre -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NH₂, -NO₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R⁴, -SO₂NR³R⁴, -CO₂R³, -C(O)NR³R⁴, -N(R³)SO₂R⁴, -N(R³)C(O)R³, -NCO₂R³, -C(O)R³, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y un enlace a Y o D; o

R^6 y R^7 , cuando se consideran juntos son oxo; o

R^6 y R^7 , cuando se consideran juntos con un carbono común al que están unidos, forman un espirociclilo de tres a siete miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente dicho espirociclilo de tres a siete miembros opcionalmente sustituido por lo menos un heteroátomo anular adicional seleccionado entre N, O, S, y P;

R^8 se selecciona entre -R³, Y, -SO₂NR³R⁴, -CO₂R⁴, -C(O)NR³R³, -SO₂R⁴, y -C(O)R³; y

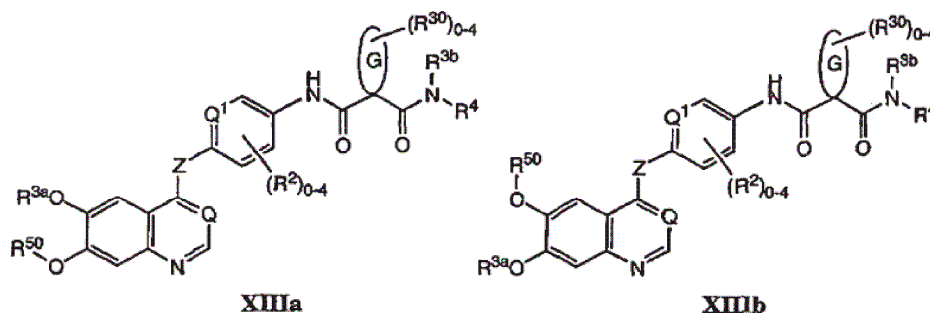
cada R^{30} se selecciona independientemente entre halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

[0087] En un ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0086], donde Z es -O- o NR⁵-.

[0088] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0087], donde por lo menos uno de R¹ es -D-R⁵⁰.

[0089] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0088], donde D es -O- y por lo menos uno del otro R¹ es -OR³.

[0090] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0089], de fórmula XIIIa o XIIIb:



donde Q1 es =N- o =C(H)-.

[0091] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0090], donde R⁵⁰ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con por lo menos uno de amino opcionalmente sustituido, alquil C₁₋₆ amino opcionalmente sustituido, C₁₋₆dialquil amino opcionalmente sustituido, heteroalíclico opcionalmente sustituido, y un grupo de fórmula XII.

[0092] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0091], donde R^{3a} es alquilo C₁₋₆.

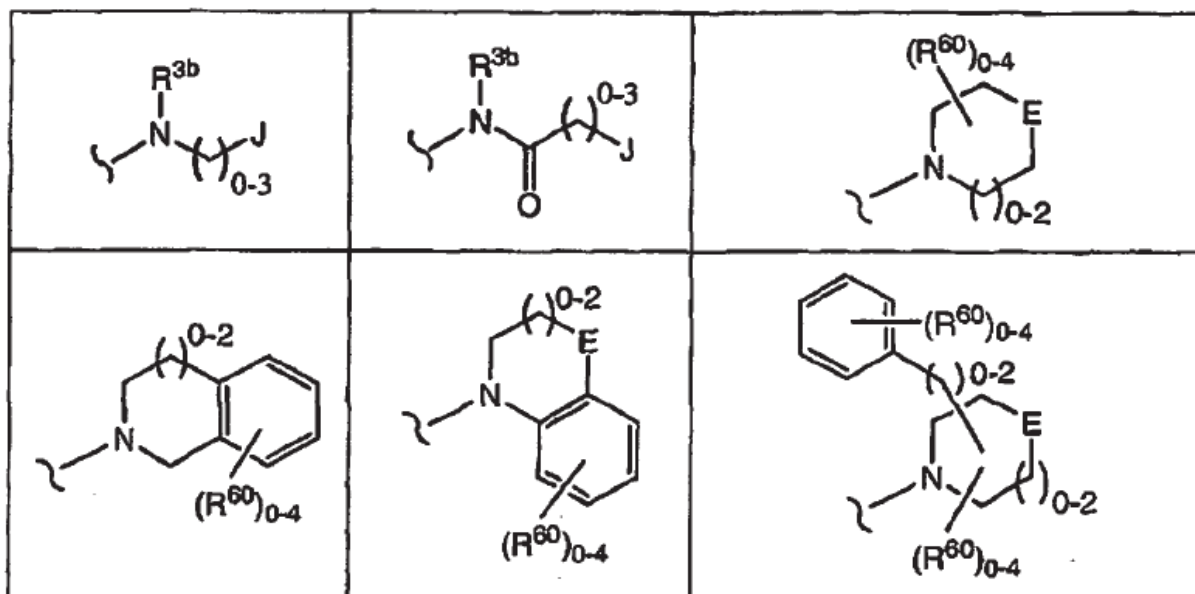
[0093] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0092], donde Z es -O-.

[0094] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0093], donde G se selecciona entre ciclopropilo, aziradina, ciclobutilo, y azetidina, cada uno opcionalmente sustituido con entre cero y cuatro de R³⁰.

[0095] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0094], donde Q es =N- o =C(H)-.

[0096] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0095], donde R² se selecciona entre -H, halógeno, alquilo C₁₋₆ y perfluoro alquilo C₁₋₆.

[0097] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0096], donde -N(R^{3b})R⁴ se selecciona entre los siguientes:



donde J, es un anillo de cinco a siete miembros, opcionalmente sustituido con entre cero y cinco de R^{20} ;

cada R^{20} se selecciona independientemente entre -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

dos de R^{20} , junto con el átomo u átomos a los que están unidos, se combinan para formar un heteroalíclico de tres a siete miembros opcionalmente sustituido, dicho heteroalíclico de tres a siete miembros opcionalmente sustituido se espira a J o se fusiona a J;

E se selecciona entre -O-, -N(R⁵)-, -CH₂-, y -S(O)₀₋₂-;

cada R^{60} se selecciona independientemente entre halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y aril alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

cada metileno en cualquiera de las fórmulas anteriores, diferente del del anillo representado, está independientemente opcionalmente sustituido con R^{25} ; y

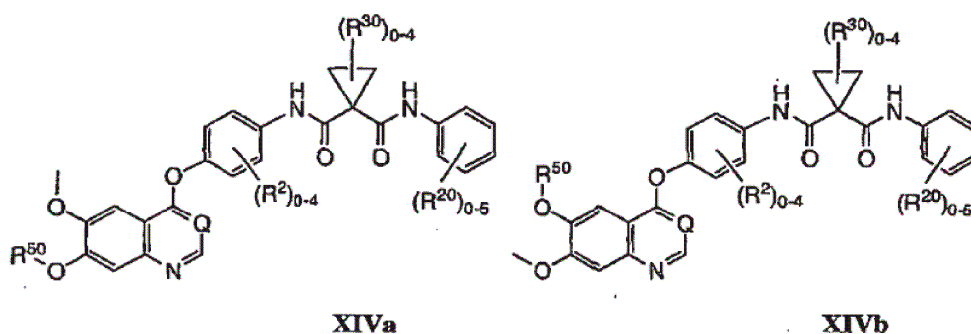
R^{25} se selecciona entre halógeno, trihalometilo, oxo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o

dos de R^{25} , junto con el carbono o carbonos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un alicíclico o heterocíclico de tres a siete miembros;

R^{3b} es equivalente a R^3 tal como se ha definido anteriormente; y

R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente.

[0098] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0097], de fórmula **XIVa** o **XIVb**:



[0099] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0098], donde R^{50} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre amino opcionalmente sustituido, un alquilamino opcionalmente sustituido, dialquilamino opcionalmente sustituido, y heteroalíclico opcionalmente sustituido.

[0100] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0099], donde la parte heteroalíclica de dicho heteroalíclico opcionalmente sustituido de R^{50} se selecciona del grupo que consiste en piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina 1-óxido, tiomorfolina 1,1-dióxido, 2-oxo-morfolina, pirrolidina, y azepina.

[0101] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0099], donde R^{50} es según la fórmula XII.

[0102] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0101], donde el sistema anular saturado con puente según la fórmula XII tiene una geometría seleccionada del grupo que consiste en [4.4.0], [4.3.0], [4.2.0], [4.1.0], [3.3.0], [3.2.0], [3.1.0], [3.3.3], [3.3.2], [3.3.1], [3.2.2], [3.2.1], [2.2.2], y [2.2.1].

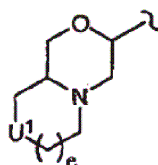
[0103] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0102], donde Y se selecciona entre $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-$, y está ausente.

[0104] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0103], donde n es 0 y el sistema anular saturado con puente según la fórmula XII tiene una geometría seleccionada del grupo que consiste en [4.4.0], [4.3.0], [4.2.0], [4.1.0], [3.3.0], [3.2.0], y [3.1.0].

[0105] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0104], donde dicho sistema anular saturado con puente contiene por lo menos un nitrógeno anular o por lo menos un oxígeno anular.

[0106] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0105], donde dicho sistema anular saturado con puente contiene $-NR^8$, donde R^8 se selecciona entre $-H$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-SO_2R^3$, y $-C(O)R^3$.

[0107] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0105], donde dicho sistema anular saturado con puente es de fórmula XV,



XV

donde U^1 se selecciona entre $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-NR^8$, $-CR^6R^7-$, y está ausente; y e es 0 ó 1.

[0108] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0107], donde Y es $-CH_2-$.

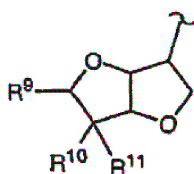
[0109] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0108], donde U^1 es $-NR^8$ -, donde R^8 se selecciona entre -H, alquilo inferior opcionalmente sustituido, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-SO_2R^3$, y $-C(O)R^3$.

[0110] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0108], donde U^1 es -O-.

[0111] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0108], donde U^1 está ausente.

[0112] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0103], donde Y se selecciona entre $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-$, y está ausente.

[0113] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0112], donde dicho sistema anular saturado con puente es de fórmula **XVI**,



XVI

donde R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente entre -H, y $-OR^{12}$; o

R^9 se selecciona entre -H, y $-OR^{12}$, y R^{10} y R^{11} , cuando se consideran juntos, son un alquilideno opcionalmente sustituido o un oxo;

R^{12} se selecciona entre -H, $-C(O)R^3$, alquilideno inferior opcionalmente sustituido, arilalquilideno inferior opcionalmente sustituido, heterociclilalquilideno inferior opcionalmente sustituido, alquilideno inferior opcionalmente sustituido, arilalquilideno inferior opcionalmente sustituido, heterociclilalquilideno inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilalquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo inferior opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido;

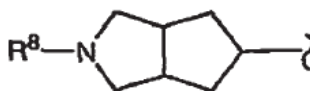
o dos R^{12} , cuando se consideran juntos, forman 1) un cetal espirocíclico correspondiente cuando dichos dos R^{12} provienen de R^{10} y R^{11} , o 2) un cetal cíclico correspondiente cuando dichos dos R^{12} provienen de R^9 y uno de R^{10} y R^{11} .

[0114] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0113], donde uno de R^{10} y R^{11} es $-OR^{12}$, donde R^{12} se selecciona entre H, $-C(O)R^3$, y alquilo inferior opcionalmente sustituido; y R^9 y el otro de R^{10} y R^{11} son ambos -H.

[0115] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0114], donde Y es $-CH_2-$ o está ausente.

[0116] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0113], donde R^9 es un grupo alquilo que contiene por lo menos una sustitución de flúor en el mismo.

[0117] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0106], donde dicho sistema anular saturado con puente es de fórmula **XVII**.



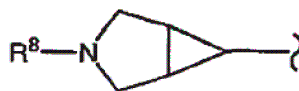
XVII

[0118] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0117], donde Y es $-CH_2-$ o está ausente.

[0119] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0118], donde R^8 es metilo o etilo.

[0120] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0119], donde por lo menos uno de R^2 es halógeno.

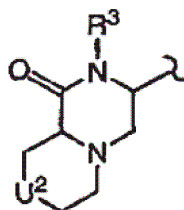
[0121] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0106], donde dicho sistema anular saturado con puente es de fórmula **XVIII**.

**XVIII**

[0122] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0121], donde Y es -CH₂-.

[0123] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0122], donde R⁸ es metilo o etilo.

[0124] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0105], donde dicho sistema anular saturado con puente es de fórmula **XIX**

**XIX**

donde U² se selecciona entre -O-, -S(O)₀₋₂-, -NR⁸-, -CR⁶R⁷-, y está ausente.

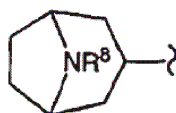
[0125] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0124], donde R³ de fórmula **XIX** se selecciona entre -H y alquilo opcionalmente sustituido.

[0126] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0125], donde U² es -CR⁶R⁷- o está ausente.

[0127] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0126], donde U² es -CH₂- o está ausente.

[0128] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0127], donde Y es -CH₂-.

[0129] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0106], donde dicho sistema anular saturado con puente es según la fórmula **XX**.

**XX**

[0130] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0129], donde R⁸ es metilo o etilo.

[0131] En otro ejemplo, el compuesto es según cualquiera de los párrafos [0099]- [0130], donde R² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, y halógeno.

[0132] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0131], donde R² se selecciona entre perfluoroalquilo C₁₋₃ y halógeno.

[0133] En otro ejemplo, el compuesto es según cualquiera de los párrafos [0099]- [0130], donde R^{20} se selecciona entre halógeno, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R⁴, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heterociclil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y (dos de R²⁰) junto con el átomo o átomos a los que están unidos, un heteroalíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituidos, dicho heteroalíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido fusionado al fenilo como en **XIVa** o **XIVb**.

[0134] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0133], donde R^{20} se selecciona entre halógeno, -NR³R⁴, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heterociclilalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, y (dos de R²⁰) junto con el átomo o átomos a los que están unidos, un heteroalíclico de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, dicho heteroalíclico de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido fusionado al fenilo como en **XIVa** o **XIVb**.

[0135] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0134], donde R² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, y halógeno.

[0136] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0135], donde R² se selecciona entre perfluoroalquilo C₁₋₃ y halógeno.

[0137] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0086], seleccionado de la Tabla 2.

Tabla 2

Entrada	Nombre	Estructura
1	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
2	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	
3	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-N'-(fenilmetil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
4	N-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-N'-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
5	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
6	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
7	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	
8	N-(6-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-cloropiridin-3-il)-N'-(2-feniletil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
9	N-(6-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-2-metilpiridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
10	N-{4-1[(7-Cloroquinolin-4-il)oxi]-3-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
11	N-{4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
12	N-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
13	N-(4-([6,7-bis(metilo)quinazolin-4-il]oxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
14	N-(4-([6,7-bis(metilo)quinazolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
15	N-[3-fluoro-4-({6-(metilo)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
16	N-{5-cloro-6-[(6-(metilo)-7-[(1-metilopiperidin-4-il)metil]oxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
17	N-[5-cloro-6-({6-(metilo)-7-[(piperidin-4-il)metil]oxi}quinolin-4-il)oxi]piridin-3-il]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
18	N-[5-cloro-6-({6-(metiloxi)-7-[(fenilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)piridin-3-il]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
19	N-(4-{[7-{{2-(dietilamino)etil}oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il}oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
20	N-(4-{[7-{{2-(dietilamino)etil}oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il}oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	
21	N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi}quinazolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
22	N-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-2-metilfenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
23	N-(4-fluorofenil)-N'-[2-metil-6-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-il)oxi]quinolin-4-il}oxi)piridin-3-il]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
24	N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
25	N-(6-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
26	N-[3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-6-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
27	N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3,5-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
28	N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-2,5-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
29	N-[3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-6-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
30	N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-(2-metilo octahidrociclo-penta[c] pirrol-5-ilmetoxi)quinazolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
31	N-{3-fluoro-4-[(7-(metiloxi)-6-[(1-metilopiperidin-4-il)metil]oxi}quinazolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
32	N-[5-fluoro-2-metil-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
33	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2,3,5-trifluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
34	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-2-metilofenil)-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
35	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2-cloro-5-metilfenil)-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

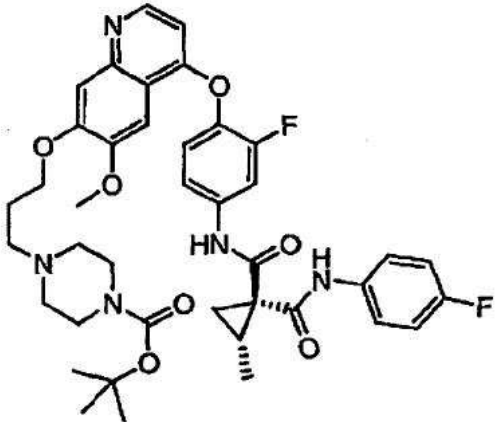
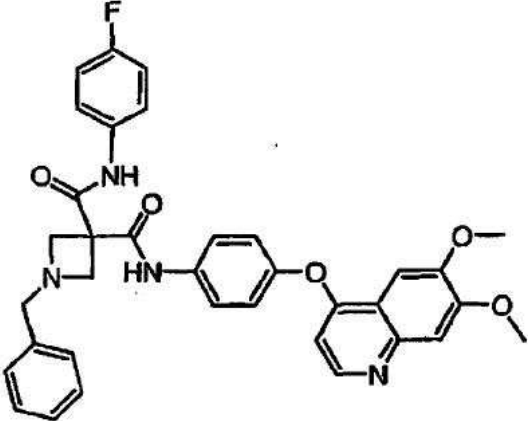
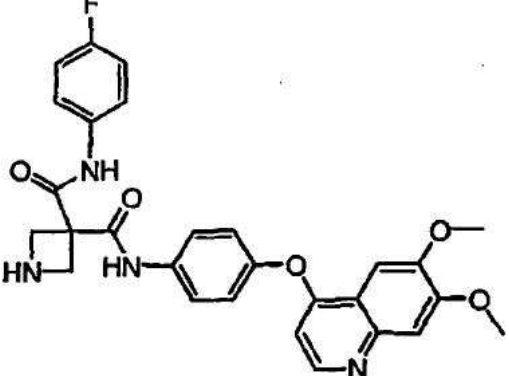
Entrada	Nombre	Estructura
36	N-(3-fluoro-4-[[6-hidroxi-7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
37	N-(4-fluorofenil)-N'-[2-metil-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
38	N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
39	N-[3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
40	N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi}quinolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
41	N-(4-fluorofenil)-N'-[4-{6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-il)propil]oxi}quinolin-4-il)oxi]fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
42	N-(4-{[7-{[3-(dietilamino)propil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
43	N-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-2-cloro-5-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

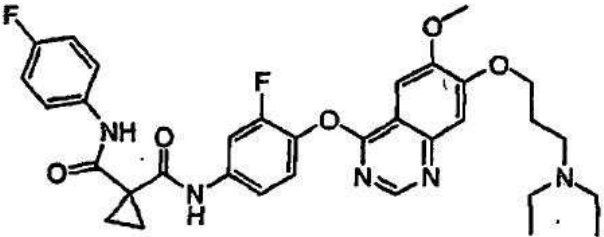
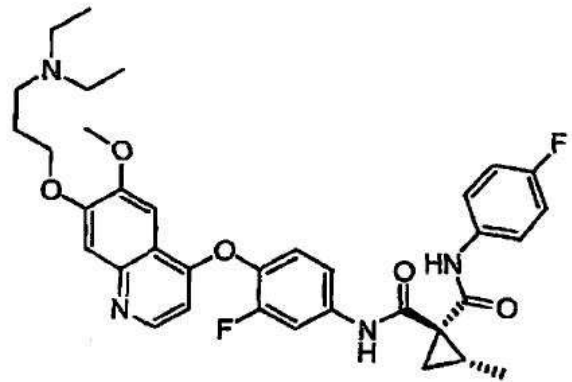
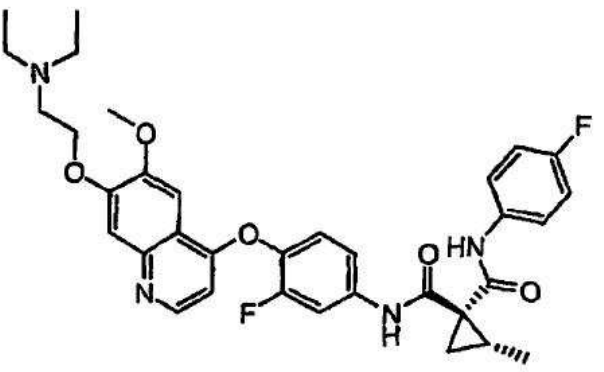
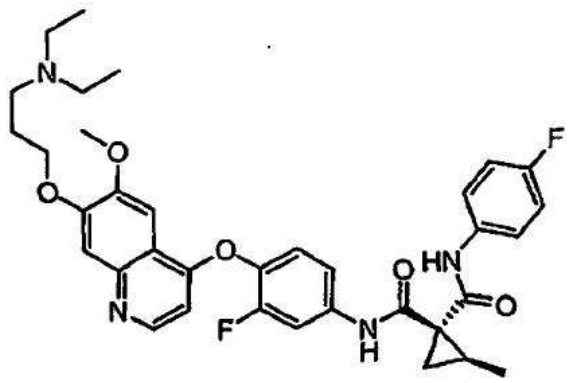
Entrada	Nombre	Estructura
44	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)-2-(metiltio)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
45	N-(4-fluorofenil)-N'-(4-[[2-metil-6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]oxy]fenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
46	N-(4-[[2-amino-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
47	N-(3-fluoro-4-[[2-(metiloamino)-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
48	(1S,2R)-N-[3-fluoro-4-(6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
49	(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
50	N-(4-{[6-{[3-(dietilamino)propil]oxi}-7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
51	N-(4-{[6-{[2-(dietiloamino)etil]oxi}-7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
52	4-(3-{[4-{(2-fluoro-4-{[(1-{[(4-fluorofenil)amino]carbonyl}ciclopropil)carbonyl]amino}fenil)oxi]-6-(metiloxi)quinolin-7-il}oxi]propil)piperazine-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	

Entrada	Nombre	Estructura
53	(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
54	(1R,2R)-N-(4-{[7-{[2-(dietilamino)etil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
55	N-(4-{[7-{[3-(dietilamino)propil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
56	N-(4-{[7-{[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

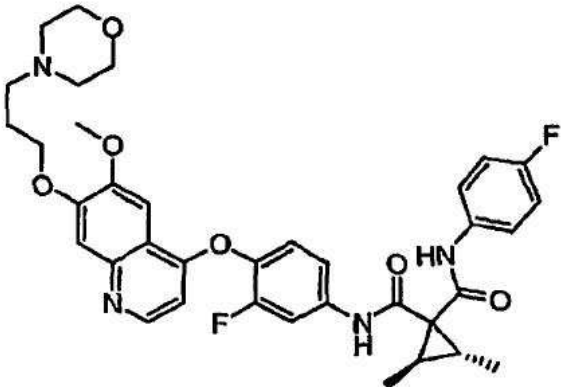
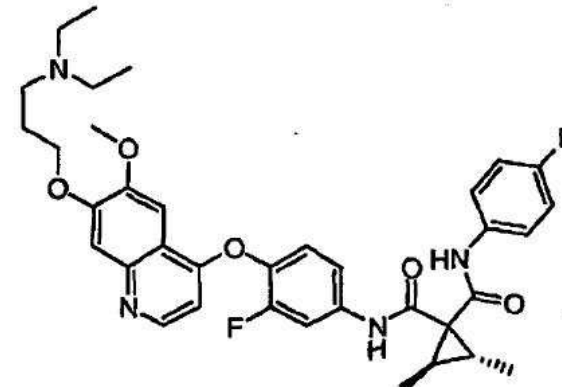
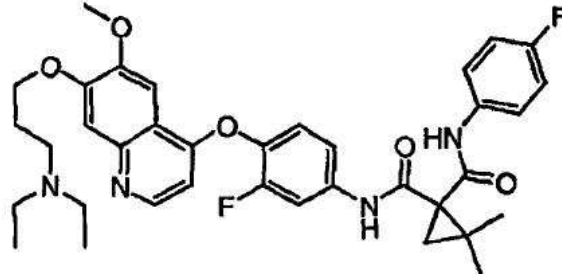
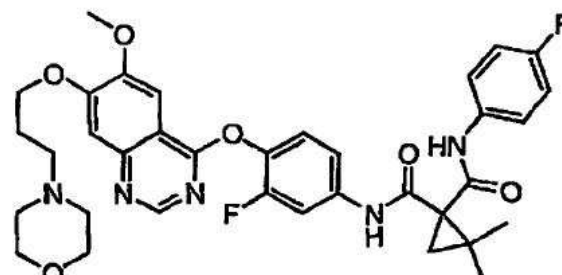
Entrada	Nombre	Estructura
57	4-(3-{[4-[(2-fluoro-4-{[(1R,2R)-1-{[(4-fluorofenil)amino]carbonil}-2-metilciclopropil)carbonil]amino}fenil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-7-il]oxi}propil)-piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	
58	N-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)-1-(fenilmetil)azetidin-3,3-dicarboxamida	
59	N-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)azetidin-3,3-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
60	(1R,2S)-N-[3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
61	(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
62	(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
63	N-(3-fluoro-4-[[7-[(3-[4-(1-metiloetil)piperazin-1-il]propil]oxi)-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
64	N-(4-([7-([3-(dietilamino)propil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
65	(1R,2R)-N-(4-([7-([3-(dietilamino)propil]oxi)-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
66	(1R,2R)-N-(4-([7-([2-(dietilamino)etilo]oxi)-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
67	(1R,2S)-N-(4-([7-([3-(dietiloamino)propil]oxi)-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
68	(1R,2S)-N-(4-([7-([2-(dietilamino)etil]oxi)-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
69	N-(4-([7-([2-(dietilamino)etil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi)-3-ftuorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan -1,1-dicarboxamida	
70	(1R,2S)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi) fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
71	(1R,2R,3S)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi) fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
72	(1R,2R,3S)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi}quinolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
73	(1R,2R,3S)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il)oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
74	(1R,2R,3S)-N-[3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi}quinazolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
75	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il)oxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	

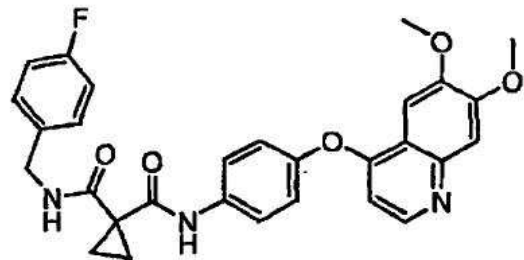
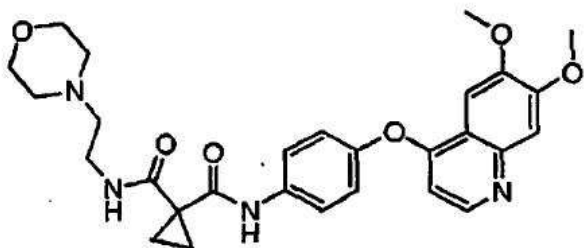
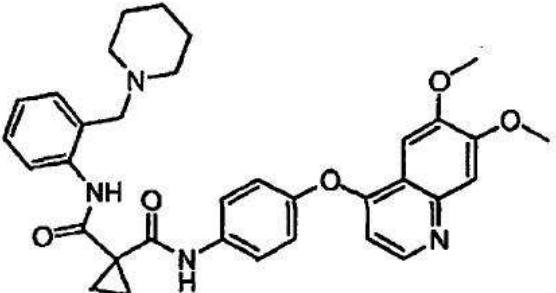
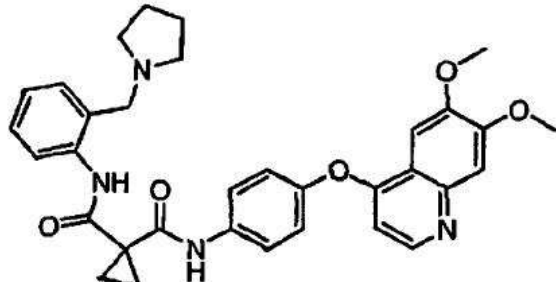
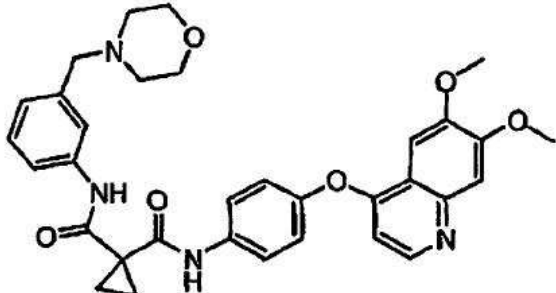
Entrada	Nombre	Estructura
76	(2R,3R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
77	(2R,3R)-N-(4-{[7-{[3-(dietilamino)propil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
78	N-(4-{[7-{[3-(dietilamino)propil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
79	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
80	(1R,2R,3S)-N-(4-([7-{[3-(dietilamino)propil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
81	N-(4-([7-{[2-(dietilamino)etil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
82	(1R,2R,3S)-N-(4-([7-{[2-(dietilamino)etil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
83	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil]oxi)quinolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
84	N-(4-([7-([2-(dietilamino)etil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicatboxamida	
85	N-(4-([7-([3-(dietilamino)propil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
86	N-(4-([7-([3-(dietilamino)propil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	
87	N-[3-fluoro-4-([6-(metiloxi)-7-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi)quinazolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	
88	N-[3-fluoro-4-([6-(metiloxi)-7-([3-piperazin-1-ilpropil]oxi)quinazolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
89	(2R,3R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4- ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi) fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3- dimetilciclopropan-1,1- dicarboxamida	
90	N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil] oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il] oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4- fluorofenil)ciclobutan-1,1- dicarboxamida	
91	N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7- [[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil] oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4- fluorofenil)ciclobutan-1,1- dicarboxamida	
92	(1R,2R)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino) propil]oxi]-6-(metiloxi) quinazolin-4-il]oxi]-3- fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2- metilciclopropan-1,1- dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
93	(1R,2R)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
94	(2R,3R)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etilo]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
95	(2R,3R)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
96	(1R,ZR)-N-[3-fluoro-4-{6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-il)propil]oxi]quinazolin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
97	(2R,3R)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etilo]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
98	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-[(4-fluorofenil)metil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
99	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-(2-morfolin-4-iletil)ciclopropane-1,1-dicarboxamida	
100	N-(4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-[2-(pipendin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
101	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
102	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

Entrada	Nombre	Estructura
103	N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-N'-[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
104	N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-N'-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida	
105	N-[3-(aminometil)fenil]-N'-(4-{[6,7bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	
106	N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-N'-[3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamid	
107	N-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-N'-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	

[0138] Otro aspecto de la descripción es una composición farmacéutica que comprende un compuesto según uno de los párrafos [0033]-[0137] y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0139] Otro aspecto de la descripción es un metabolito del compuesto o la composición farmacéutica según cualquiera de los párrafos [0033]-[0138].

[0140] Otro aspecto de la descripción es un método de modulación de la actividad *in vivo* de una quinasa, comprendiendo el método administrar a un sujeto de una cantidad eficaz del compuesto o la composición farmacéutica según cualquiera de los párrafos [0033]-[0137].

[0141] Otro aspecto de la descripción es el método según el párrafo [0140], donde modular la actividad *in vivo* de la quinasa comprende la inhibición de dicha quinasa.

[0142] Otro aspecto de la descripción es el método según el párrafo [0140], donde la quinasa es por lo menos una de c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, y flt-4.

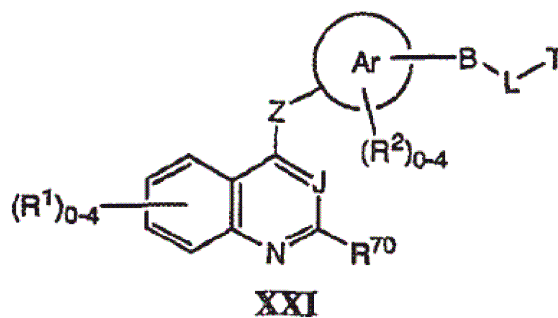
[0143] Otro aspecto de la descripción es el método según el párrafo [0142], donde la quinasa es c-Met.

[0144] Otro aspecto de la descripción es un método de tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con actividades celulares no controladas, anormales y/o no deseadas, comprendiendo el método administrar a un mamífero con necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la composición farmacéutica tal como se describe en cualquiera de los párrafos [0033]-[0138].

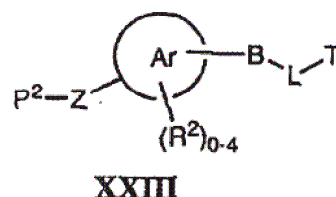
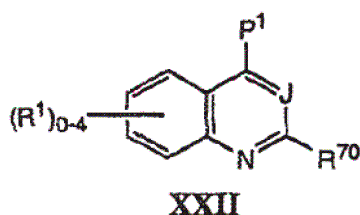
[0145] Otro aspecto de la descripción es un método de cribado de un modulador de una quinasa, dicha quinasa seleccionada entre c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, y flt-4, comprendiendo el método combinar un compuesto según uno cualquiera de los párrafos [0033]-[0137], y por lo menos un agente candidato y determinar el efecto del agente candidato en la actividad de dicha quinasa.

[0146] Otro aspecto de la descripción es un método de inhibición de la actividad proliferativa en una célula, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto según uno cualquiera de los párrafos [0033]-[0137] a una célula o un conjunto de células.

[0147] Tal como se ha mencionado, aunque las quinolinas y quinazolininas mejoradas de la descripción se pueden realizar a través de métodos en serie convencionales, debido a su estructura compleja, se desean rutas más eficientes, particularmente síntesis convergentes. De este modo, la presente descripción también comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula **XXI**,



que comprende la reacción de un compuesto de fórmula **XXII**, con un compuesto de fórmula **XXIII**



donde,

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, $-OR^3$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NR^3R^3$, $-D-R^{50}$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^{70} se selecciona entre $-H$, halógeno, $-OR^3$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-NO_2$, $-NH_2$, NR^3R^3 , y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

J se selecciona entre $=N-$, $=C(H)-$, $=C(\text{halógeno})-$, y $=C(CN)-$;

Z se selecciona entre $-S(O)_{0-2}-$, $-O-$, y $-NR^{5-}$;

cada R^5 se selecciona independientemente entre $-H$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y arilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

Ar es un arileno de cinco a diez miembros o un heteroarileno de cinco a diez miembros que contienen entre uno a tres heteroátomos;

R^2 se selecciona entre $-H$, halógeno, trihalometilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^3$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 se selecciona independientemente entre $-H$, $-Si(R^5)(R^5)R^5$, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

dos R^3 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heteroalíclico de cuatro a siete miembros, conteniendo opcionalmente dicho heteroalíclico de cuatro a siete miembros un heteroátomo adicional; cuando uno de dichos heteroátomos adicionales es un nitrógeno, entonces dicho nitrógeno está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre $-H$, trihalometilo, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)R^5$, y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

B se selecciona entre ausente, $-N(R^{13})-$, $-N(SO_2R^{13})-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}$, y $-C(=O)-$;

L se selecciona entre ausente, $-C(=S)N(R^{13})-$, $-C(=NR^{14})N(R^{13})-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})-$, $-C(=O)alquilC_{1-2}N(R^{13})-$, $N(R^{13})alquilC_{1-2}C(=O)-$, $-C(=O)C_{0-1}alquilC(=O)N(R^{13})-$, $-C(=O)-$, $-alquilenos C_{0-4}-$, $-C(=O)alquilC_{0-1}C(=O)OR^3$, $-C(=NR^{14})alquilC_{0-1}C(=O)-$, $-C(=O)alquilC_{0-1}C(=O)-$, y un heterociclilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene entre uno y tres heteroátomos anulares y que comprende por lo menos un nitrógeno;

T se selecciona entre $-H$, $-R^{13}$, $-alquilo C_{0-4}$, $-alquil C_{0-4}Q$, $-Oalquil C_{0-4}Q$, $-alquil C_{0-4}OQ$, $-N(R^{13})alquil C_{0-4}Q$, $-SO_2alquil C_{0-4}Q$, $-C(=O)alquil C_{0-4}Q$, $-alquil C_{0-4}N(R^{13})Q$, y $-C(=O)N(R^{13})alquil C_{0-4}Q$, donde cada uno de los alquilo C_{0-4} mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido;

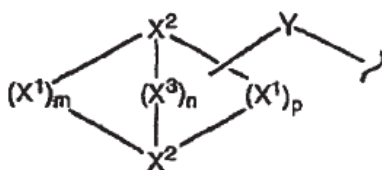
Q es un sistema anular de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con entre cero y cuatro de R^{20} ;

cada R^{20} se selecciona independientemente entre $-H$, halógeno, trihalometilo, $-CN$, $-NO_2$, NH_2 , $-OR^3$, $-NR^3R^3$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y heterociclilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

dos de R^{20} , junto con el átomo u átomos a los que están unidos, combinan para formar un heteroalíclico de tres a siete miembros opcionalmente sustituido, dicho heteroalíclico de tres a siete miembros opcionalmente sustituido se espira a Q o se fusiona a Q;

D se selecciona entre $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, y $-NR^{15}-$;

R^{50} es R^3 , o según la fórmula XXIV;



XXIV

donde X^1 , X^2 , y opcionalmente X^3 , representan los átomos de un sistema anular saturado con puente, comprendiendo dicho sistema anular saturado con puente hasta cuatro heteroátomos anulares representados por cualquiera de X^1 , X^2 , y X^3 ; donde,

5 cada X^1 se selecciona independientemente entre $-C(R^6)R^7-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, y $-NR^8-$;

cada X^2 es independientemente un metino de cabeza de puente opcionalmente sustituido o un nitrógeno de cabeza de puente;

10 cada X^3 se selecciona independientemente entre $-C(R^6)R^7-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, y $-NR^8-$;

Y es:

15 un enlazador alquilideno C_{1-6} opcionalmente sustituido, entre D y 1) cualquiera átomo anular del sistema anular saturado con puente, excepto X^2 cuando X^2 es un nitrógeno de cabeza de puente, o 2) cualquiera heteroátomo representado por cualquiera de R^6 o R^7 ; siempre que existan por lo menos dos átomos de carbono entre D y cualquier heteroátomo anular del sistema anular saturado con puente o cualquier heteroátomo representado por cualquiera de R^6 o R^7 ;

20 o Y está ausente, cuando Y está ausente, dicho sistema anular saturado con puente, está unido directamente a D a través de un carbono anular de dicho sistema anular saturado con puente, a menos que D sea $-SO_2-$, en cuyo caso dicho sistema anular saturado con puente está unido directamente a D a través de cualquier átomo anular de dicho sistema anular saturado con puente;

25 m y p son cada uno independientemente uno a cuatro;

n es cero a dos, cuando n igual a cero, entonces existe un enlace simple entre los dos X^2 cabezas de los puentes;

30 R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente entre $-H$, halógeno, trihalometilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_{0-2}R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-N(R^3)SO_2R^4$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-NCO_2R^3$, $-C(O)R^3$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y un enlace a Y o D; o

35 R^6 y R^7 , cuando se consideran juntos son oxo; o

R^6 y R^7 , cuando se consideran juntos con un carbono común al que están unidos, forman un espirociclilo de tres a siete miembros opcionalmente sustituido, conteniendo opcionalmente dicho espirociclilo de tres a siete miembros opcionalmente sustituido por lo menos un heteroátomo anular adicional seleccionado entre N, O, S, y P;

40 R^8 se selecciona entre $-R^3$, Y, $-SO_2NR^3R^4$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-SO_2R^3$, y $-C(O)R^3$;

R^{13} se selecciona entre $-H$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)OR^3$, $-C(=O)SR^3$, $-SO_2R^3$, $-C(=O)N(R^3)R^3$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

45 dos R^{13} , junto con el átomo u átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un heteroalíclico opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro de R^{60} , dicho heteroalíclico comprende hasta cuatro heteroátomos anulares, y dicho heteroalíclico comprende opcionalmente un arilo o heteroarilo fusionado al mismo, en cuyo caso dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro de R^{60} adicionales;

50 R^{14} se selecciona entre $-H$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N(R^3)R^3$, $-CN$, $-OR^3$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroalíclicilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y heteroalíclico opcionalmente sustituido;

55 R^{15} es un grupo $-M^1-M^2$, donde M^1 se selecciona entre ausente, $-C(=S)N(R^{13})-$, $-C(=NR^{14})N(R^{13})-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-SO_2-$, $-C(=O)N(R^{13})-$, $-C(=O)C(=O)N(R^{13})-$, alquileno $C_{0-4}-$, $-C(=O)-$, y un heterociclilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido que contiene entre uno y tres heteroátomos, pero comprendiendo por lo menos un nitrógeno; y M^2 se selecciona entre $-H$, alquilo C_{0-6} , alcoxi, $-C(=O)alquil C_{0-4}Q$, $-alquil C_{0-4}Q$, $-Oalquil C_{0-4}Q$, $-N(R^{13})alquil C_{0-4}Q$, y $-C(=O)N(R^{13})alquil C_{0-4}Q$;

60 R^{60} se selecciona entre $-H$, halógeno, trihalometilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^3$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y arilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

dos de R^{60} , cuando se unen a un carbono no aromático, pueden ser oxo;

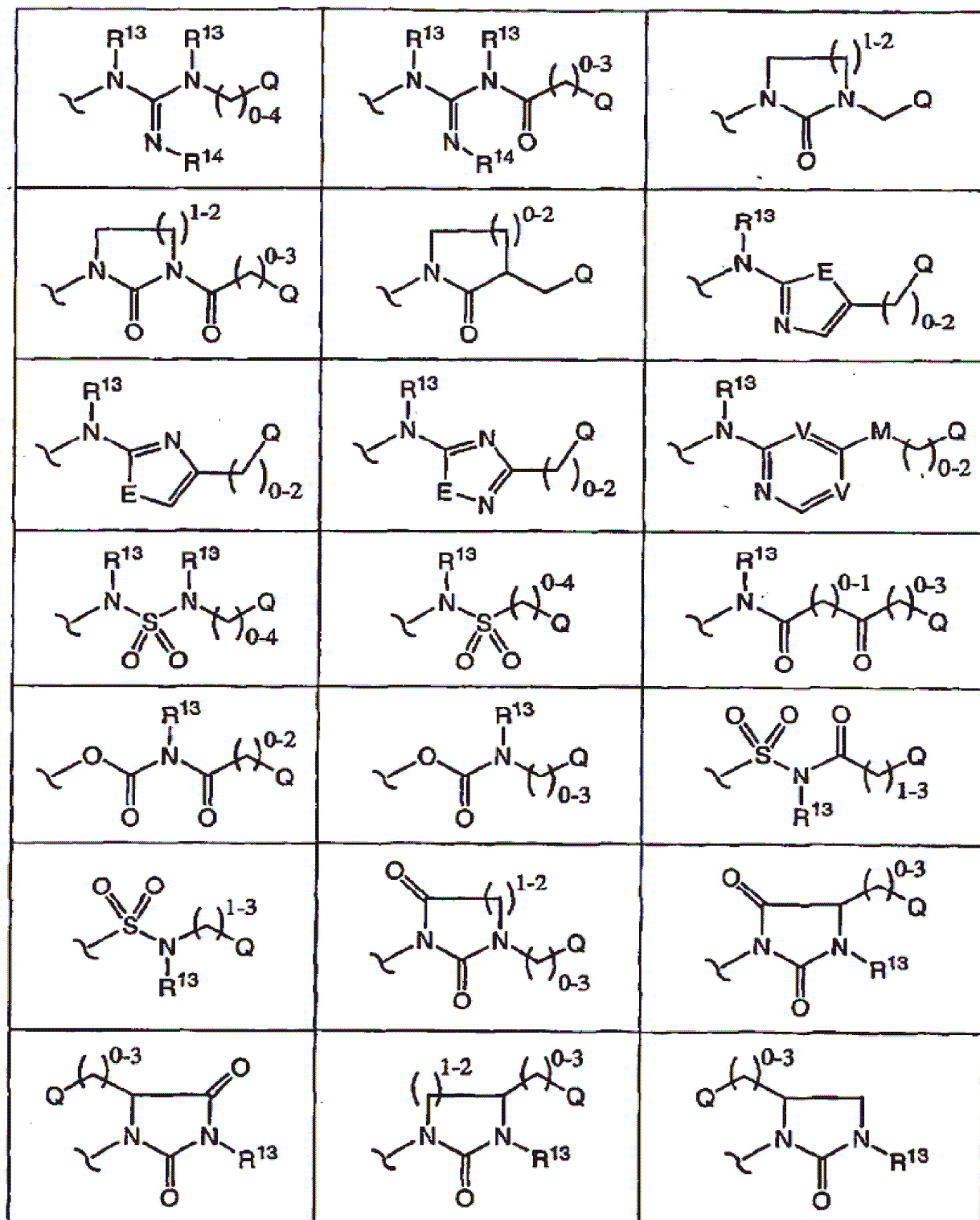
65 P^1 es un grupo saliente adecuado; y

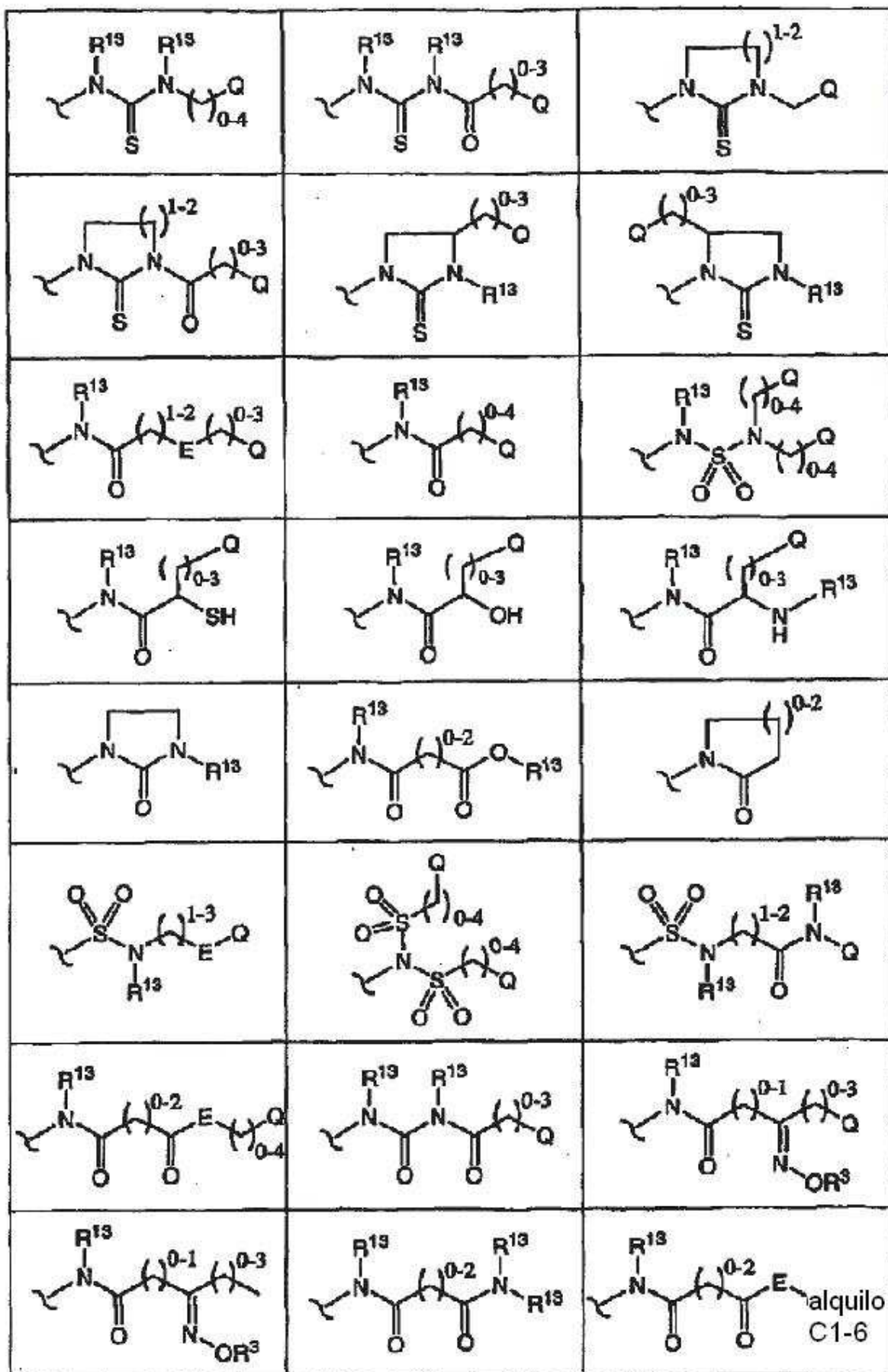
P² se selecciona entre -H, un metal, y un grupo eliminado *in-situ* cuando se combinan XXII y XXIII para producir XXI.

[0148] En un ejemplo, el proceso es según el párrafo [0147], donde Ar es *para*-fenileno tal como se define por el patrón de sustitución de -Z- y -B-L-T sobre dicho fenileno.

[0149] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0148], donde Z es -O- o -NR⁵-.

[0150] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0149], donde -B-L-T se selecciona entre los siguientes:





donde Q, R²⁰, y R¹³ son tal como se han definido anteriormente; cada E se selecciona entre -O-, -N(R¹³)-, -CH₂-, y -S(O)₀₋₂-; M se selecciona entre -O-, -N(R¹³)-, -CH₂-, y -C(=O)N(R¹³)-; cada V es independientemente =N- o =C(H)-; cada metileno en cualquiera de las fórmulas anteriores está independientemente opcionalmente sustituido con R²⁵; y R²⁵ se selecciona entre halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R³, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; dos de R²⁵, junto con el carbono o carbonos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un alicíclico o heteroalíclico de tres a siete miembros opcionalmente sustituidos; dos de R²⁵ en un único carbono pueden ser oxo.

[0151] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0150], donde existe uno de R¹ que es -D-R⁵⁰ y otro de R¹ que es -OR^{3a}.

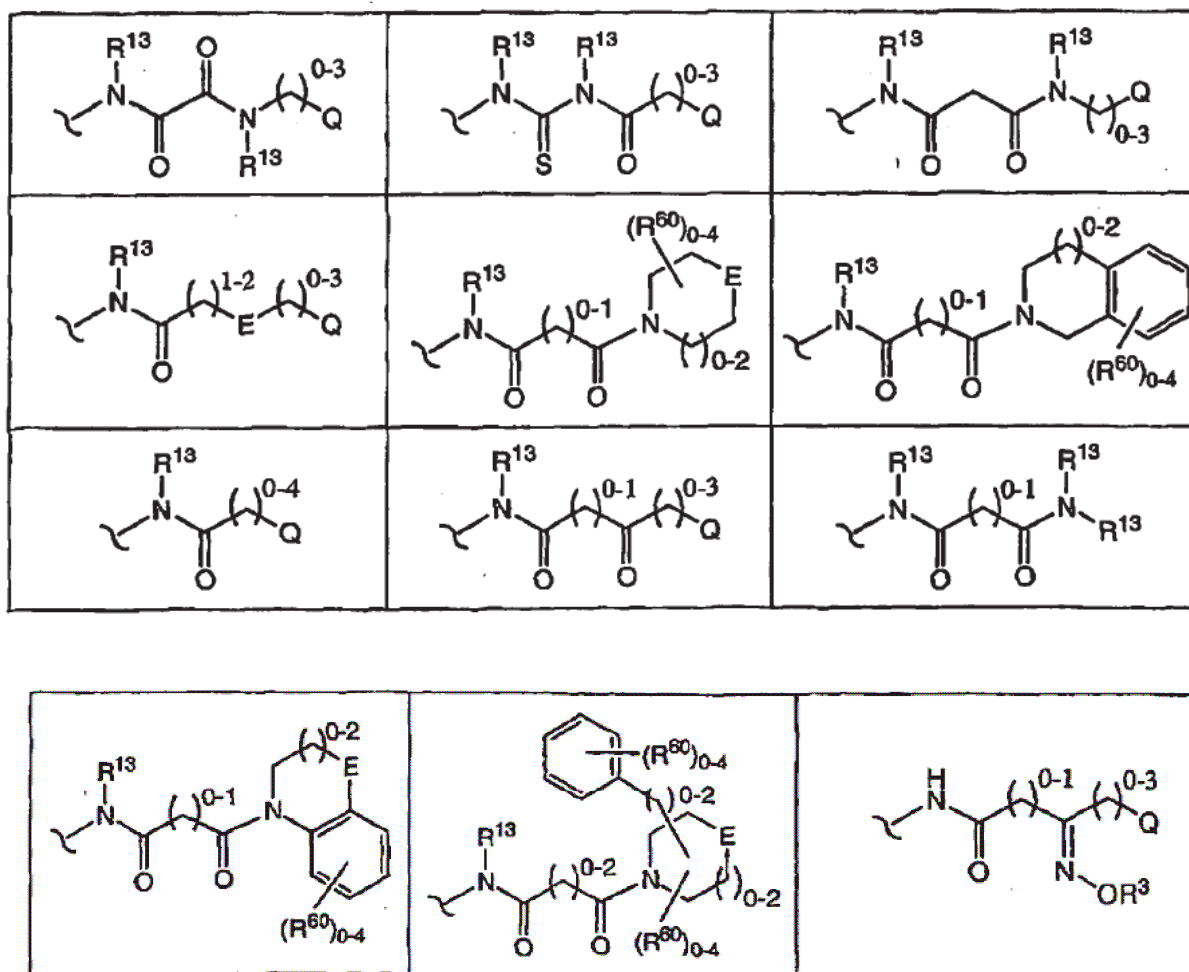
[0152] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0151], donde D es

[0153] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0152], donde -O-R⁵⁰ y -OR^{3a} se localizan indistintamente en la posición 6 y la posición 7 de la quinazolina o quinolina según la fórmula XXI.

[0154] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0153], donde -OR^{3a} se selecciona entre -OH, -OSi(R⁵)(R⁵)R⁵, y -Oalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

[0155] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0154], donde J es =N o =C(H)-.

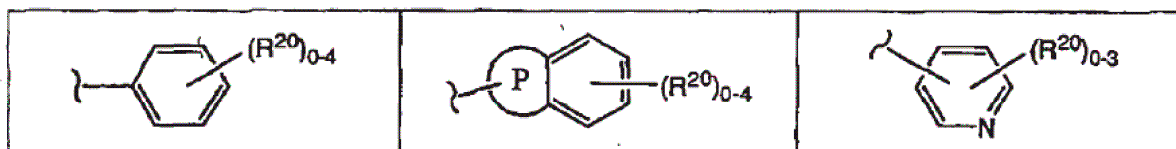
[0156] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0155], donde B-L-T se selecciona entre:



donde Q, R²⁰, R¹³, E, y R⁶⁰ son tal como se han definido anteriormente; cada metileno en cualquiera de las fórmulas anteriores, diferente del del anillo representado, está independientemente opcionalmente sustituido con R²⁵; y R²⁵ se selecciona entre halógeno, trihalometilo, oxo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R³, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C₁₋₆

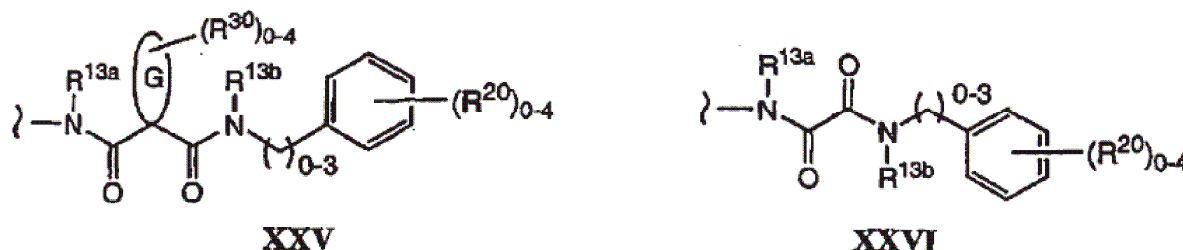
opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; dos de R^{25} , junto con el carbono o carbonos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un alicíclico o heterocíclico de tres a siete miembros opcionalmente sustituido.

- 5 **[0157]** En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0156], donde Q se selecciona entre las siguientes tres fórmulas:



15 donde R^{20} se define tal como se ha definido anteriormente, y P es un anillo de cinco a siete miembros, incluyendo los dos carbonos compartidos del anillo aromático al que se fusiona P, conteniendo P opcionalmente entre uno y tres heteroátomos.

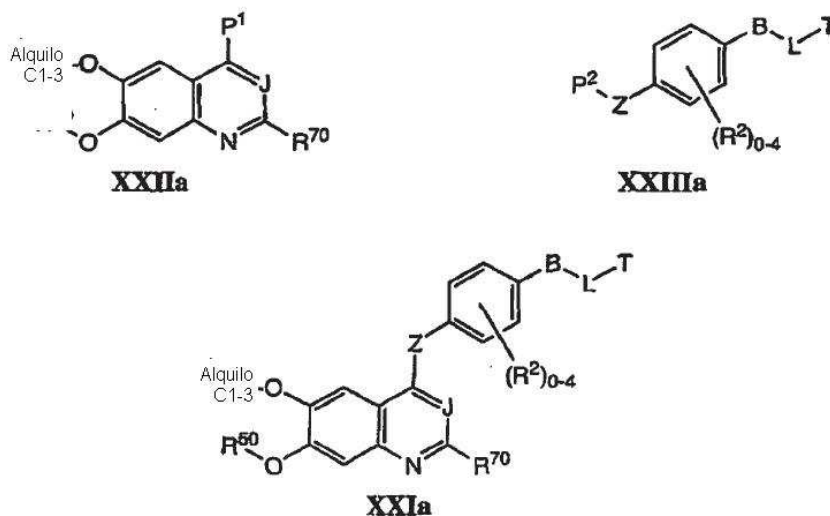
- 20 **[0158]** En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0157], donde B-L-T es de fórmula XXV o fórmula XXVI,



35 donde R^{20} se define tal como se ha definido anteriormente; G es un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un heteroalíclico opcionalmente sustituido;

40 cada R^{30} se selecciona independientemente entre halógeno, trihalometilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OR^3$, $-NR^3R^3$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NR^3R^3$, $-N(R^3)SO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y R^{3a} y R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre $-H$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

- 45 **[0159]** En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0158], donde un compuesto de fórmula XXIIa se combina con un compuesto de fórmula XXIIIa para producir un compuesto de fórmula XXIa,



donde -B-L-T, Z, J, R⁵⁰, y R² son tal como se han definido anteriormente; R⁷⁰ se selecciona entre -H, -NO₂, NH₂, y NR³R³; siempre que cuando Z es N(R⁵)- que R⁵ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃, y aril alquilo C₁₋₃; P1 se selecciona entre halógeno, alquil-S(O)₀₋₂ opcionalmente sustituido, aril sulfonato opcionalmente sustituido, alquilsulfonato opcionalmente sustituido, un grupo que contiene boro, una azida, un grupo que contiene fósforo, y un metal; y P2 se selecciona entre -H y un metal.

[0160] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0159], donde P² se selecciona entre -H, litio, sodio, potasio, cesio, cobre, paladio y titanio.

[0161] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0160], donde Z es -O-.

[0162] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0161], donde P1 se selecciona entre cloro, bromo, un toluensulfonato de tolueno y trifluorometansulfonato.

[0163] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0162], donde R⁷⁰ es -H.

[0164] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0163], donde J es =C(H)-.

[0165] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0164], donde R² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, perfluoro alquilo C₁₋₆, y halógeno.

[0166] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0165], donde **XXIIa** y **XXIIIa** se calientan juntos, opcionalmente con una base, opcionalmente con radiación de microondas, para formar **XXIa**.

[0167] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0166], donde la base se selecciona entre una base orgánica, una base inorgánica, y una combinación de una base orgánica y una base inorgánica.

[0168] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0167], donde la base se selecciona entre 2,6-lutidina, 4-N,N-dimetilaminopiridina, y un carbonato metálico.

[0169] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0168], donde **XXIIa** y **XXIIIa** se calientan juntos en un disolvente con dicha base, entre aproximadamente 40°C y 200°C durante entre aproximadamente una hora y veinticuatro horas para formar **XXIa**.

[0170] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0169], donde el disolvente es un disolvente orgánico.

[0171] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0170], donde un equivalente molar de **XXIIa** se combina con ente aproximadamente un cuarto y cuatro equivalentes molar de **XXIIIa**.

[0172] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0171], donde un equivalente molar de **XXIIa** se combina con más de uno, pero menos de dos, equivalentes molar de **XXIIIa**.

[0173] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0172], donde **XXIIa** se combina con **XIIIa** y dicha base es un disolvente aromático para formar una mezcla, y dicha mezcla se calienta hasta entre aproximadamente 100°C y 200°C durante entre aproximadamente una y diez horas para formar **Ia**.

[0174] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0173], donde el disolvente aromático es un benceno opcionalmente sustituido.

[0175] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0174], donde el disolvente aromático es bromobenceno.

[0176] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0175], donde la base es 4-N,N-dimetilaminopiridina.

[0177] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0176], donde dicha mezcla se calienta a reflujo durante entre aproximadamente tres y siete horas.

[0178] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0177], donde dicha mezcla se calienta a reflujo durante entre aproximadamente cuatro y seis horas.

[0179] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0172], donde **XXIIa** se combina con **XXIIIa** y dicha **base** en un disolvente no aromático para formar una mezcla, y dicha mezcla se calienta ente aproximadamente 40°C y 100°C durante entre aproximadamente una y veinte horas para formar **XXIa**.

[0180] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0179], donde el disolvente no aromático comprende un grupo funcional seleccionado entre una amida, y éter, un nitrilo, un haluro, un éster una amina, y una cetona.

[0181] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0180], donde el disolvente no aromático es N,N-dimetilacetamida.

[0182] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0181], donde la base es carbonato de potasio.

[0183] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0182], donde dicha mezcla se calienta hasta aproximadamente 50°C entre aproximadamente diez y veinte horas.

[0184] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0183], donde el disolvente aromático es una piridina opcionalmente sustituida.

[0185] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0184], donde el disolvente aromático es 2,6-lutidina.

[0186] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0185], donde la base es 2,6-lutidina.

[0187] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0186], donde dicha mezcla se calienta a reflujo durante entre aproximadamente tres y siete horas.

[0188] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0187], donde dicha mezcla se calienta a reflujo durante entre aproximadamente cuatro y seis horas.

[0189] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0171], donde un equivalente molar de **XXIIIa** se combina con más de uno, pero menos de dos, equivalentes molar de **XXIIA**.

[0190] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0189], donde **XXIIa** se combina con **XXIIIa** y dicha base es un disolvente aromático para formar una mezcla y dicha mezcla se calienta entre aproximadamente 100°C y 200°C durante entre aproximadamente diez y veinte horas para formar **XXIa**.

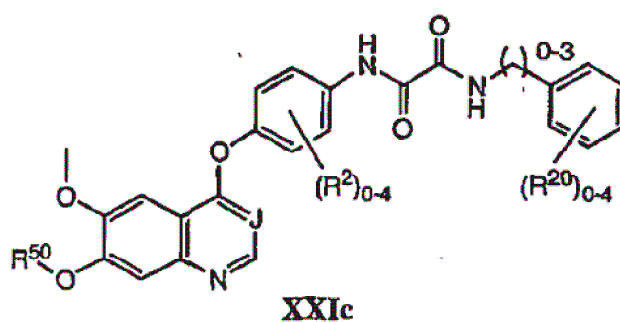
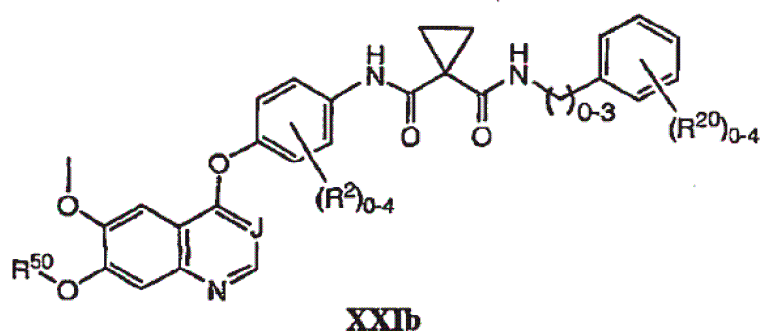
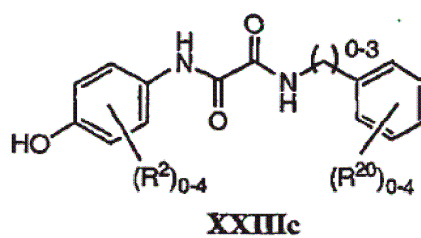
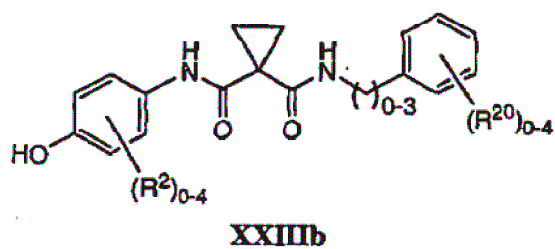
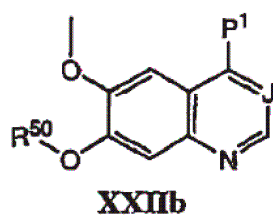
[0191] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0190], donde el disolvente aromático es una piridina opcionalmente sustituida.

[0192] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0191], donde el disolvente aromático es 2,6-lutidina.

[0193] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0192], donde la base es 2,6-lutidina.

[0194] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0193], donde dicha mezcla se calienta entre aproximadamente 150°C y 200°C durante entre aproximadamente quince y veinte horas.

[0195] En otro ejemplo, el proceso es según cualquiera de los párrafos [0166]-[0194], donde un compuesto de fórmula **XXIIb** se sustituye por el compuesto de fórmula **XXIIa**, y un compuesto de fórmula **XXIIIb** o un compuesto de fórmula **XXIIIc** se sustituye por el compuesto de fórmula **XXIIIa**, a efectos de producir un compuesto de fórmula **XXIb** o un compuesto de fórmula **XXIc**, respectivamente,



55

60

donde J, R⁵⁰, R²⁰ y R² son tal como se han definido anteriormente.

[0196] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0195], donde R^2 , si está presente, es halógeno.

[0197] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0196], donde R^2 , si está presente, es flúor.

5 [0198] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0197], donde R^2 , si está presente, es hasta dos flúor en *orto* con respecto al oxígeno del fenileno al que está unido R^2 .

[0199] En otro ejemplo, el proceso es según el párrafo [0147], utilizado para producir un compuesto indicado en la Tabla 1 o la Tabla 2.

10 [0200] En otro ejemplo, el proceso es según cualquiera de los párrafos [0147]-[0199], que comprende además convertir dicho compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o profármaco del mismo.

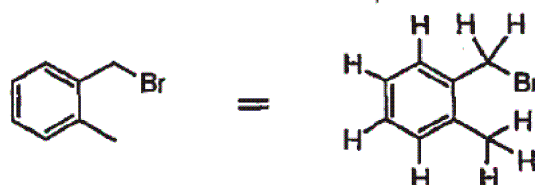
Definiciones

15 [0201] Tal como se utiliza en la presente memoria, las siguientes palabras y frases pretenden, en general, tener los significados indicados a continuación, a excepción del caso en que el contexto en que se usen indique lo contrario o se definan expresamente para significar algo diferente.

20 [0202] El símbolo “-” significa un enlace simple, “=” significa un enlace doble, “≡” significa un enlace triple. El símbolo “~” se refiere a un grupo en un doble enlace que ocupa cualquier posición en el extremo de un doble enlace al que el símbolo está unido; es decir, la geometría *E*- o *Z*-, del doble enlace es ambiguo. Cuando un grupo se representa eliminado de su fórmula parental, el símbolo “~” se utilizará en el extremo del enlace que se separó teóricamente a efectos de separar el grupo de su fórmula estructural parental.

25 [0203] Cuando se representan o describen las estructuras químicas, a menos que se afirme explícitamente lo contrario, se asume que todos los carbonos presentan sustitución de los hidrógenos para conformar una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura de la parte izquierda del esquema siguiente existen nueve hidrógenos implícitos. Los nueve hidrógenos se representan en la estructura de la derecha. Algunas veces se describe un átomo concreto en una estructura en una fórmula textual que tiene un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno expresamente definido), por ejemplo, $-CH_2CH_2-$. Un experto en la materia entiende que las técnicas descriptivas mencionadas anteriormente son habituales en la química para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de estructuras que de otro modo son complejas.

35



40

45 [0204] En esta solicitud, algunas estructuras de anillo se representan de forma general y se describirán textualmente. Por ejemplo, en el esquema siguiente, si en la estructura de la izquierda, el anillo A se utiliza para describir un “espirocicilo”, entonces si el anillo a es ciclopropilo, existen como máximo cuatro hidrógenos en el anillo A (cuando “R” puede ser también $-H$). En otro ejemplo, tal como se representa en la parte derecha del esquema siguiente, si el anillo B se utiliza para describir un “fenileno”, entonces puede haber como máximo cuatro hidrógenos en el anillo B (asumiendo que los enlaces separados representados no son enlaces C-H).

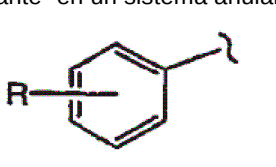
50



55

[0205] Si un grupo “R” se representa como “flotante” en un sistema anular, como por ejemplo en la fórmula:

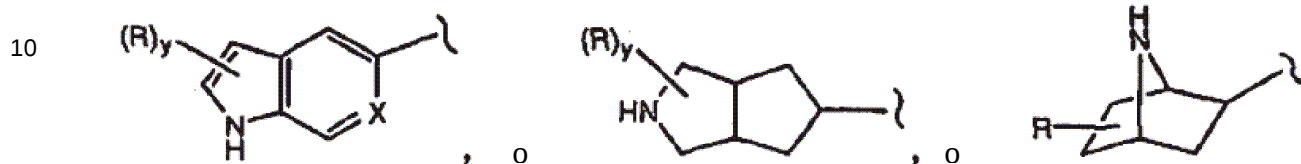
60



65

entonces, a menos que se defina lo contrario, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema anular, asumiendo la sustitución de un hidrógeno representado, implícito o expresamente definido de uno de los átomos del anillo, siempre que se forme una estructura estable.

- 5 **[0206]** Si se representa un grupo "R" como flotante en un sistema anular fusionado, como por ejemplo en las fórmulas:

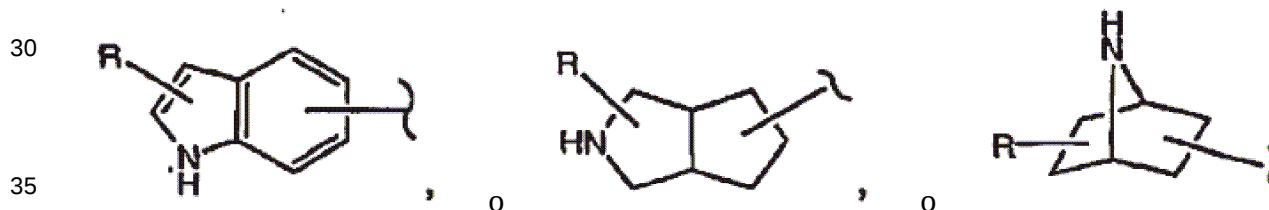


entonces, a menos que se defina lo contrario, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema anular fusionado, asumiendo la sustitución de un hidrógeno representado (por ejemplo, el -NH- en la fórmula anterior), implícito (por ejemplo como en la fórmula anterior, donde los hidrógenos no se muestran pero se entienden que están presentes) o expresamente definido (por ejemplo, donde en la fórmula anterior "X" es igual a =CH-) de uno de los átomos del anillo, siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, el grupo "R" puede residir en el anillo de 5 miembros o el anillo de 6 miembros del sistema anular fusionado. En la fórmula representada anteriormente, cuando y es 2, por ejemplo, entonces los dos "R" puede residir en cualquiera de los dos átomos del sistema anular, de nuevo asumiendo que cada uno sustituye un hidrógeno representado, implícito o expresamente definido en el anillo.

20

25

[0207] Cuando existen más de uno de dichos grupos "flotantes" representados, como por ejemplo en las fórmulas:



donde existen dos grupos, concretamente, el "R" y el enlace que indica la unión a una estructura parental; entonces, a menos que se defina lo contrario, los grupos "flotantes" pueden residir en cualquiera de los átomos del sistema anular, de nuevo asumiendo que cada uno sustituye un hidrógeno representado, implícito o expresamente definido en el anillo.

40

- 45 **[0208]** Cuando un grupo "R" se representa como existen en un sistema anular que contiene carbonos saturados, como por ejemplo en la fórmula:



donde, en este ejemplo, "y" puede ser más de uno, asumiendo que cada uno sustituye un hidrógeno actualmente representado, implícito o expresamente definido en el anillo; entonces, a menos que se defina lo contrario, cuando la estructura resultante es estable, dos "R" pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo simple es cuando R es un grupo metilo; puede existir un dimetilo geminal en un carbono del anillo representado (un carbono "anular"). En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluyendo ese carbono, pueden formar un anillo, creando de este modo una estructura de anillo espirocíclico (un grupo "espirociclico") con el anillo representado como por ejemplo en la fórmula:

55



[0209] "Alquilo" pretende incluir estructuras de hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos y combinaciones de las mismas, inclusive. Por ejemplo, "alquilo C₈" puede referirse a un *n*-octilo, iso-octilo, ciclohexiletilo, y similares. Alquilo inferior se refiere a grupos alquilo de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y similares. Alquilo superior se refiere a grupos alquilo que contienen más de ocho átomos de carbono. Grupos alquilo de ejemplo son aquellos de C₂₀ o inferior. Cicloalquilo es un subgrupo de alquilo e incluye grupos hidrocarburo cíclicos de tres a trece átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen *c*-propilo, *c*-butilo, *c*-pentilo, norbornilo, adamantilo y similares. En esta solicitud, alquilo se refiere a residuos de alcanilo, alquenilo, y alquinilo (y combinaciones de los mismos); se pretende incluir ciclohexilmetilo, vinilo, alilo, isoprenilo, y similares. De este modo, cuando se nombra un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos, todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos se entiende que están comprendidos; de este modo, por ejemplo, "butilo" o "alquilo C₄" se entiende que incluye radicales *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, isobutenilo y 2-butino; y por ejemplo, "propilo" o "alquilo C₃" cada uno incluye *n*-propilo, propenilo, e isopropilo.

[0210] "Alquilenos" se refiere a una radical divalente de cadena lineal o ramificada que consiste en únicamente átomos de carbono e hidrógeno, que contiene una insaturación y que tiene de uno a diez átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. Alquilenos es un subgrupo de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que alquilo, pero que tiene dos puntos de unión y, específicamente, está totalmente saturado. Ejemplos de alquilenos incluyen etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), dimetilpropileno (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-), y ciclohexilpropileno (-CH₂CH₂CH(C₆H₁₃)).

[0211] "Alquilideno" se refiere a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de hidrógeno y carbono, que tiene de dos a diez átomos de carbono, por ejemplo, etilideno, propilideno, *n*-butilideno, y similares. Alquilideno es un subgrupo de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que alquilo, pero que tiene dos puntos de unión y, específicamente, una insaturación de doble enlace. Las insaturación presente incluye por lo menos un doble enlace.

[0212] "Alquilidino" se refiere a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de hidrógeno y carbono, que tiene de dos a diez átomos de carbono, por ejemplo 2-propilidino, *n*-1-butilidino, y similares. Alquilidino es un subgrupo de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que alquilo, pero que tiene dos puntos de unión y, específicamente, una insaturación de triple enlace. La insaturación presente incluye por lo menos un triple enlace.

[0213] Cualquiera de los radicales anteriores, "alquilenos," "alquilideno" y "alquilidino," cuando están sustituidos opcionalmente, pueden contener una sustitución de alquilo que contiene en sí mismo insaturación. Por ejemplo, 2-(2-feniletinil-3-butenilo)-naftaleno (nombre IUPAC) contiene un radical *n*-3-butilidino con un sustituyente vinilo en la posición 2 de dicho radical.

[0214] "Alcoxi" o "alcoxilo" se refiere al grupo -O-alquilo, por ejemplo que incluye de uno a ocho átomos de carbono de cadenas insaturadas lineales, ramificadas, configuración cíclica, y combinaciones de las mismas unidas a la estructura parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Alcoxi inferior se refiere a grupos que contienen de uno a seis átomos de carbono.

[0215] "Alcoxi sustituido" se refiere al grupo -O-(alquilo sustituido), conteniendo en general la sustitución en el grupo alquilo más de únicamente carbono (tal como se define por alcoxi). Un grupo alcoxi sustituido de ejemplo es "polialcoxi" o -O-alquilenos opcionalmente sustituido-alcoxi opcionalmente sustituido, e incluye grupos, tales como -OCH₂CH₂OCH₃, y glicol éteres, tales como polietilenglicol y -O(CH₂CH₂O)_xCH₃, donde *x* es un número entero de entre aproximadamente dos y aproximadamente veinte, en otro ejemplo, entre aproximadamente dos y aproximadamente cinco. Otro grupo alcoxi sustituido de ejemplo es hidroxialcoxi o -OCH₂CH₂)_yOH, donde *y* es por ejemplo un número entero de entre aproximadamente uno y aproximadamente diez, en otro ejemplo *y* es un número entero de entre aproximadamente uno y aproximadamente cuatro.

[0216] "Acilo" se refiere a grupos de uno a diez átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica, saturada, insaturada y aromática y combinaciones de las mismas, unidos a la estructura parental a través de una función carbonilo. Uno o más carbonos en el residuo acilo se pueden sustituir por nitrógeno, oxígeno o azufre, siempre que el punto de unión a la parte parental permanezca en el carbonilo. Ejemplos incluyen acetilo, benzoilo, propionilo, isobutirilo, *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similar. Acilo inferior se refiere a grupos que contienen de uno a seis carbonos.

[0217] "α-Aminoácidos" se refieren a aminoácidos naturales y disponibles comercialmente e isómeros ópticos de los mismos. Los α-aminoácidos naturales habituales y disponibles comercialmente son glicina, alanina, serina, homoserina, treonina, valina, norvalina, leucina, isoleucina, norleucina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, ornitina, histidina, arginina, cisteína, homocisteína, metionina, fenilalanina, homofenilalanina, fenilglicina, orto-

tirosina, meta-tirosina, para-tirosina, triptófano, glutamina, asparagina, prolina e hidroxiprolina. Una "cadena lateral de un α -aminoácido" se refiere al radical hallado en el carbono α de un α -aminoácido tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, hidrógeno (para glicina), metilo (para alanina), bencilo (para fenilalanina), y similares.

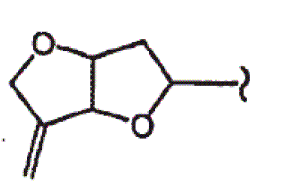
5 **[0218]** "Amino" se refiere al grupo $-\text{NH}_2$. "Amino sustituido," se refiere al grupo $-\text{N}(\text{H})\text{R}$ o $-\text{N}(\text{R})\text{R}$, donde cada R se selecciona independientemente del grupo: alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, acilo, carboxi, alcocarbonilo, sulfanilo, sulfinilo y sulfonilo, por ejemplo, dietilamino, metilsulfonilamino, furanil-oxi-sulfonamino.

10 **[0219]** "Arilo" se refiere a un anillo carbocíclico aromático de seis a catorce miembros, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, tetralina, fluoreno y similares, radicales univalentes. Como radicales univalentes, se enumeran los ejemplos de anillos mencionados anteriormente, fenilo, naftilo, indanilo, tetralinilo, y fluorenilo.

15 **[0220]** "Arleno" se refiere en general a cualquier arilo que tiene por lo menos dos grupos unidos al mismo. Para un ejemplo más específico, "fenileno" se refiere a un radical anillo de fenilo divalente. De este modo, un fenileno tiene más de dos grupos unidos, pero se define por un mínimo de dos grupos que no son hidrógeno unidos al mismo.

20 **[0221]** "Arlalquilo" se refiere a un residuo en el que el grupo arilo está unido a una estructura parental a través de uno entre un radical alquileo, alquilideno o alquilidino. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, fenilvinilo, fenilalilo y similares. Tanto el arilo como la correspondiente parte de radical alquileo, alquilideno o alquilidino pueden estar opcionalmente sustituidas. "Arlalquilo inferior" se refiere a un arilalquilo en el que la parte "alquilo" del grupo tiene de uno a seis carbonos; éste también puede referirse como arilalquilo C_{1-6} .

25 **[0222]** "Exo-alqueno" se refiere a un doble enlace que sale de un carbono anular, y no se encuentra en el sistema anular, por ejemplo, el doble enlace representado en la fórmula siguiente.



35 **[0223]** En algunos ejemplos, tal como se aprecia por un experto en la material, se pueden fusionar juntos dos grupos adyacentes en un sistema aromático para formar una estructura anular. La estructura de anillo fusionado puede contener heteroátomos y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos. Debe indicarse adicionalmente que los carbonos saturados de dichos grupos fusionados (es decir, estructuras anulares saturadas) pueden contener dos grupos de sustitución.

40 **[0224]** "Sistema policíclico fusionado" o "sistema anular fusionado" se refiere a un sistema anular policíclico que contiene anillos con puente o fusionados; es decir, donde dos anillos tienen más de un átomo compartido en sus estructuras anulares. En esta solicitud, los sistemas policíclicos fusionados y los sistemas anulares fusionados no necesariamente son todos sistemas anulares aromáticos. Habitualmente, pero no necesariamente, Los sistemas policíclicos fusionados comparten un conjunto de átomos vecinales, por ejemplo, naftaleno o 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno. Por esta definición un sistema anular espiro no es un sistema policíclico fusionado, pero los sistemas anulares policíclicos fusionados de la descripción pueden tener en sí mismos anillos espiro unidos a los mismos a través de un solo átomo del anillo del sistema policíclico fusionado.

50 **[0225]** "Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. "Haloalquilo" y "haloarilo" se refieren en general a radicales alquilo y arilo que están sustituidos con uno o más halógenos, respectivamente. De este modo, "dihaloarilo", "dihaloalquilo", "trihaloarilo" etc. se refieren a arilo y alquilo sustituidos con un grupo de halógenos, pero no necesariamente un grupo del mismo halógeno; de este modo 4-cloro-3-fluorofenil se encuentra dentro del alcance de dihaloarilo.

55 **[0226]** "Heteroarileno" se refiere en general a cualquier heteroarilo que tiene por lo menos dos grupos unidos al mismo. Para un ejemplo más específico, "pirilideno" se refiere a un radical de anillo piridilo divalente. Un pirilideno, por tanto, puede tener más de dos grupos unidos, pero se define por un mínimo de dos grupos que no son hidrógeno unidos al mismo.

60 **[0227]** "Heteroátomo" se refiere a O, S, N, o P.

65 **[0228]** "Heterociclilo" se refiere a un radical anular estable de tres a quince miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de la presente descripción, el radical heterociclilo puede ser un sistema anular monocíclico,

bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o con puente, así como sistemas espirocíclicos; y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados a varios estados de oxidación. En un ejemplo específico, el grupo $-S(O)_{0-2}$, se refiere a $-S$ (sulfuro), $-S(O)$ (sulfóxido), y $-SO_2$ (sulfona). Por conveniencia, los nitrógenos, particularmente, pero no exclusivamente, los definidos como nitrógenos aromáticos anulares, pretenden incluir su correspondiente forma N-óxido, aunque no se defina explícitamente como tal en un ejemplo particular. De este modo, para el compuesto de la invención que tiene, por ejemplo, un anillo piridilo; el correspondiente N-óxido de piridilo pretende incluirse como otro compuesto de la invención. Además, los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternarizados; y el radical anular puede estar parcial o totalmente saturado o ser parcial o totalmente aromático. Ejemplos de radicales heterociclilo incluyen, pero sin limitación, azetidino, acridino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazoli, cinnolino, dioxolanilo, indolizino, naftiridino, perhidroazepino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, pteridino, purino, quinazolino, quinoxalino, quinolino, isoquinolino, tetrazoilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazino, pirimidino, piridazino, oxazolilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolino, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotielilo, tiamorfolino, tiamorfolino sulfóxido, tiamorfolino sulfona, dioxafosfolano, y oxadiazolilo.

[0229] "Heteroalíclico" se refiere específicamente a un radical heterociclilo no aromático. Un heteroalíclico puede contener insaturación, pero no es aromático.

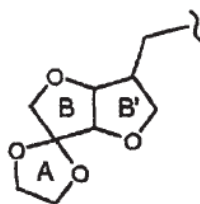
[0230] "Heteroarilo" se refiere específicamente a un radical heterociclilo aromático.

[0231] "Heterociclilalquilo" se refiere a un residuo en que el heterociclilo está unido a una estructura parental a través de uno entre los radicales alqueno, alquileno, o alquilidino. Los ejemplos incluyen (4-metilpiperazin-1-il)metilo, (morfolin-4-il)metilo, (piridin-4-il)metilo, 2-(oxazolin-2-il)etilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-butenilo, y similares. Tanto el heterociclilo como la correspondiente parte de radical alqueno, alquileno o alquilidino de un grupo heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos. "Heterociclilalquilo inferior" se refiere a un heterociclilalquilo en el que la parte "alquilo" del grupo tiene de uno a seis carbonos. "Heteroalíclicilalquilo" se refiere específicamente a un heterociclilalquilo donde la parte heterociclilo del grupo no es aromática; y "heteroarilalquilo" se refiere específicamente a un heterociclilalquilo donde la parte heterociclilo del grupo aromática. Dichos términos se pueden describir de más de una manera, por ejemplo, "heterociclilalquilo inferior" y "heterociclilalquilo C₁₋₆" son formas equivalentes.

[0232] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia posterior puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en que no. Un experto en la materia entenderá que, con respecto a cualquiera molécula descrita que contiene uno o más sustituyentes opcionales, que sólo pretenden incluirse compuestos estéricamente prácticos y/o sintéticamente factibles. "Opcionalmente sustituido" se refiere a todos los modificadores posteriores en un término, por ejemplo, en el término "aril alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido", la sustitución opcional tiene lugar tanto en la parte de "alquilo C₁₋₈" como en la parte "arilo" de la molécula; y por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez se definen por incluir grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente *ad infinitum*. Una lista de sustitución opcional de ejemplo se indica a continuación en la definición de "sustituido".

[0233] "Sistema anular saturado con puente" se refiere a un sistema anular bicíclico o policíclico que no es aromático. Dicho sistema puede contener insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura central (pero puede tener sustitución aromático en la misma). Por ejemplo, se incluyen en la clase de "sistema anular saturado con puente" hexahidro-furo[3,2-b]furan, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidror-1H-indeno, 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, y 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftaleno.

[0234] "Espirociclilo" o "anillo espirocíclico" se refieren a un anillo que se origina de un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, tal como se representa a continuación, un átomo de un anillo de un sistema anular saturado con puente (anillos B y B'), pero no un átomo cabeza de puente, puede ser un átomo compartido entre el sistema anular saturado con puente y un espirociclilo (anillo A) unido al mismo. Un espirociclilo puede ser carbocíclico o heteroalíclico.



[0235] Alquilo, arilo, y heterociclilo "sustituido" se refieren respectivamente a alquilo, arilo y heterociclilo, donde uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, hasta aproximadamente cinco, en otro ejemplo, hasta aproximadamente tres) son sustituidos por un sustituyente independientemente seleccionado entre: alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fluorometilo), arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), arilalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1-fenil-etilo), heterociclilalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1-piridin-3-il-etilo), heterociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-cloro-piridin-3-il o 1-metil-piperidin-4-ilo), alcoxi opcionalmente sustituido, alquilendioxi (por ejemplo metilendioxi), amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilamino y dialquilamino), amidino opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenoxi), arilalquiloxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, benciloxi), carboxi ($-\text{CO}_2\text{H}$), carboalkoxi (es decir, aciloxi o $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$), carboxialquilo (es decir, ésteres o $-\text{CO}_2\text{R}$), carboxamido, benciloxicarbonilamino (CBZ-amino), ciano, acilo, halógeno, hidroxilo, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, tiol, halógeno, hidroxilo, oxo, carbamilo, acilamino, y sulfonamido.

[0236] "Grupo saliente adecuado" se define como el término entendido por un experto en la materia; es decir, un carbono con dicho grupo unido, tras una reacción donde se forma un nuevo enlace, pierde dicho grupo tras la formación del nuevo enlace. La descripción se refiere en particular, con respecto a la síntesis convergente, a reacciones en las que dicho grupo saliente está unido a un compañero de reacción que es aromático, experimenta una reacción de formación de enlaces y permanece aromático. Un ejemplo habitual de dicha reacción es una reacción de sustitución nucleófila aromática tal como entenderá un experto en la materia. Sin embargo, la descripción no se limita a dichas restricciones mecánicas; por ejemplo, las reacciones en las que existe, por ejemplo, una reacción de inserción (por ejemplo, por un metal de transición) en un enlace entre el compañero de reacción aromática y su grupo saliente seguido de un acoplamiento reductor también se puede utilizar en el alcance de la descripción. Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halógenos, arilo opcionalmente sustituido o alquil sulfonatos, fosfonatos, azidas, $\text{RS}(\text{O})_{0-2}$ donde R es, por ejemplo alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0237] "Sulfanilo" se refiere a los grupos: $-\text{S}$ -(alquilo opcionalmente sustituido), $-\text{S}$ -(arilo opcionalmente sustituido), y $-\text{S}$ -(heterociclilo opcionalmente sustituido).

[0238] "Sulfinilo" se refiere a los grupos: $-\text{S}(\text{O})-\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})$ -(alquilo opcionalmente sustituido), $-\text{S}(\text{O})$ -arilo opcionalmente sustituido, y $-\text{S}(4)$ -(heterociclilo opcionalmente sustituido).

[0239] "Sulfonilo" se refiere a los grupos: $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{H}$, $-\text{S}(\text{O}_2)$ -(alquilo opcionalmente sustituido), $-\text{S}(\text{O}_2)$ -arilo opcionalmente sustituido, $-\text{S}(\text{O}_2)$ -(heterociclilo opcionalmente sustituido), $-\text{S}(\text{O}_2)$ -(alcoxi opcionalmente sustituido), $-\text{S}(\text{O}_2)$ -ariloxi opcionalmente sustituido, y $-\text{S}(\text{O}_2)$ -(heterocicloxilo opcionalmente sustituido).

[0240] "Rendimiento" para cada una de las reacciones descritas en la presente invención se expresa como el porcentaje del rendimiento teórico.

[0241] Algunos de los compuestos de la descripción pueden tener sustituyentes imino, amino, oxo o hidroxilo fuera de los sistemas heterociclos aromáticos. Para los objetivos de esta descripción, se entiende que dichos sustituyentes imino, amino, oxo o hidroxilo pueden existir en su correspondiente forma tautomérica, es decir, amino, imino, hidroxilo u oxo, respectivamente.

[0242] Los compuestos de la descripción se nombran según la aplicación sistemática de las reglas de nomenclatura acordadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB) y el Servicio de Chemical Abstracts (CAS).

[0243] Los compuestos de la descripción, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener en su estructura átomos de carbono asimétricos, átomos de azufre oxidados o átomos de nitrógeno cuaternarios.

[0244] Los compuestos de la descripción y sus sales farmacéuticamente aceptables existen como estereoisómeros individuales, racematos, y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir también como isómeros geométricos. Todos dichos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos, e isómeros geométricos, pretenden estar dentro del alcance de esta descripción.

[0245] Se asume que cuando se consideran las descripciones genéricas de los compuestos de la descripción para el objetivo de construir un compuesto, dicha construcción da lugar a la creación de una estructura estable. Es decir, un experto en la materia reconocerá que teóricamente puede haber construcciones que no se considerarían normalmente como compuestos estables (es decir, estéricamente prácticos y/o sintéticamente factibles, *supra*).

[0246] Cuando un grupo particular con su estructura de unión se indica que está unido a dos compañeros; es decir, un radical divalente, $-\text{OCH}_2-$, entonces se entiende que cualquiera de los dos compañeros puede estar unido al grupo particular en un extremo, y el otro compañero está unido necesariamente al otro extremo del grupo particular, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Dicho de otra manera, los radicales divalentes no deben interpretarse como limitados a la orientación representada, por ejemplo $-\text{OCH}_2-$ pretende indicar no sólo $-\text{OCH}_2-$ tal como se dibuja, sino también $-\text{CH}_2\text{O}-$.

[0247] Los métodos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros individuales a partir de mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los isómeros ópticamente activos (R) y (S) se pueden preparar utilizando sintonas quirales o reactivos quirales, o se separaron utilizando técnicas convencionales. Los enantiómeros (isómeros R y S) se pueden separar mediante métodos conocidos por un experto en la materia, por ejemplo mediante: la formación de sales diastereoméricas o complejos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; a través de la formación de derivados estereoméricos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguido de la separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía gas-líquido o líquida en un medio quiral, por ejemplo en un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se entenderá que cuando se convierte un enantiómero deseado en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se puede requerir una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, el enantiómero específico se puede sintetizar mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos ópticamente activos, sustrato, catalizadores o disolventes, o mediante la conversión de un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecidos en un enantiómero particular, el componente enantiómero mayoritario se puede enriquecer posteriormente (con pérdida concomitante en el rendimiento) mediante recristalización.

[0248] "Paciente" para los objetivos de la presente descripción incluye humanos y otros animales, particularmente mamíferos, y otros organismos. De este modo, los métodos son aplicables tanto a terapia humana como aplicaciones veterinarias. En una realización preferida, el paciente es un mamífero y en una realización más preferida, el paciente es humano.

[0249] "Enfermedades o condiciones dependientes de quinasa" se refiere a condiciones patológicas que dependen de la actividad de una o más proteína quinasas. Las quinasas participan directa o indirectamente en las vías de transducción de señales de una diversidad de actividades celulares incluyendo la proliferación, adhesión, migración, diferenciación e invasión. Las enfermedades asociadas con actividades quinasa incluyen crecimiento tumoral, la neovascularización patológica que sostiene el crecimiento de tumores sólidos, y asociada con otras enfermedades en las que está implicada la vascularización local excesiva tales como enfermedades oculares (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, y similares) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide, y similares).

[0250] Aunque sin el deseo de limitarse a la teoría, las fosfatasa también pueden desempeñar una tarea en las "enfermedades o condiciones dependientes de quinasa" como afines a quinasas; es decir, las quinasas fosforilan y las fosfatasa desfosforilan, por ejemplo, sustratos proteicos. Por lo tanto, los compuestos de esta descripción, aunque modulan la actividad de quinasa como se describe en este documento, también pueden modular, directa o indirectamente, la actividad fosfatasa. Esta modulación adicional, si está presente, puede ser sinérgica (o no) con la actividad de compuestos de esta descripción hacia una quinasa o familia de quinasas relacionada o en cualquier caso interdependiente. En cualquier caso, como se ha indicado previamente, los compuestos de esta descripción son útiles para tratar enfermedades caracterizadas, en parte, por niveles anormales de proliferación celular (es decir, crecimiento tumoral), muerte celular programada (apoptosis), migración e invasión celular y angiogénesis asociada con el crecimiento tumoral.

[0251] "Cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto de esta descripción, que cuando se administra a un paciente, mejora un síntoma de la enfermedad. La cantidad de un compuesto de esta descripción que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la patología y su gravedad, la edad del paciente a tratar, y similares. La cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse de forma rutinaria por un experto en la materia teniendo en consideración sus conocimientos y esta descripción.

[0252] "Cáncer" se refiere a patologías proliferativas celulares, incluyendo, pero sin limitación: *Cardíacas*: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; *Pulmonares*: carcinoma broncogénico (de células escamosas, microcítico indiferenciado, macrocítico indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma, condromatoso, mesotelioma; *Gastrointestinales*: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulino, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); *Tracto genitourinario*: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); *Hepáticas*: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; *Óseas*: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginoso), condroma benigno, condroblastoma, chondromixofibroma,

osteoma osteoide y tumores de células gigantes; *Sistema nervioso*: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); *Ginecológicas*: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa y tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma)); *Hematológicas*: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; *Cutáneas*: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y *Glándulas suprarrenales*: neuroblastoma. Por tanto, la expresión "célula cancerosa" como se proporciona en este documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las condiciones identificadas anteriormente.

[0253] La "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que mantienen la efectividad biológica de las bases libres y que no son biológicamente o de otro modo indeseables, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico y similares.

[0254] "Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables" incluyen aquellas que derivan de bases inorgánicas, tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, y similares. Sales de ejemplo son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptable son tóxicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primaria, secundaria y terciaria, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicos, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilmina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Las bases orgánicas de ejemplo son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina, y cafeína. (Véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19, que se incorpora en la presente por referencia.)

[0255] "Profármaco" se refiere a compuestos que se transforman (habitualmente rápidamente) *in vivo* para producir el compuesto parental de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Los ejemplos comunes incluyen, pero sin limitación, formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que porta un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen, pero sin limitación, ésteres de alquilo (por ejemplo con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 carbonos) donde el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo tales como, pero sin limitación, bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen, pero sin limitación, amidas primarias, alquil amidas secundarias y terciarias (por ejemplo con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 carbonos). Las amidas y ésteres de los compuestos de la presente descripción pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales. Un análisis minucioso de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 de la A.C.S. Symposium Series y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

[0256] "Metabolito" se refiere a la descomposición o producto final de un compuesto o su sal producido por el metabolismo o biotransformación en el cuerpo animal o humano; por ejemplo, la biotransformación para producir una molécula más polar tal como por oxidación, reducción o hidrólisis o para producir un conjugado (véase Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8ª Ed., Pergamon Press, Gilman *et al.* (eds), 1990 para un análisis de la biotransformación). Tal como se usa en la presente invención, el metabolito de un compuesto de la descripción o su sal puede ser la forma biológicamente activa del compuesto en el cuerpo. En un ejemplo, un profármaco puede utilizarse de tal forma que la forma biológicamente activa, un metabolito, se libera *in vivo*. En otro ejemplo, se descubrió accidentalmente el metabolito biológicamente activo, es decir, no se realizó el diseño del fármaco *per se*. Es conocido por un experto en la materia un ensayo para determinar la actividad de un metabolito de un compuesto de la presente descripción a la luz de la presente descripción.

[0257] Además, los compuestos de la presente descripción, por ejemplo el compuesto de la invención, puede existir en forma no solvatada, así como formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los objetivos de la presente invención.

[0258] Además, se pretende que la presente descripción cubra los compuestos producidos utilizando técnicas de síntesis orgánica estándar, incluyendo química combinatoria o mediante métodos biológicos, tales como digestión con bacterias, metabolismo, conversión enzimática, y similares.

[0259] “Tratar “ o “tratamiento”, tal como se utiliza aquí, cubre el tratamiento de una patología en un humano, cuya patología se caracteriza por una proliferación celular anormal y la invasión e incluye uno de: (i) evitar la aparición de la patología en un humano, en particular, cuando dicho humano está predispuesto a la patología, pero aún no se le ha diagnosticado que la tiene; (ii) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y(iii) aliviar la patología, es decir, causar la regresión de la patología. Tal como se conoce en la técnica, los ajustes de la liberación sistémica frente a local, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la interacción de fármacos y la gravedad de la condición pueden ser necesarios y serán determinables con la experimentación de rutina por un experto en la materia.

[0260] Un experto en la materia entenderá que ciertos complejos proteína-ligando cristalizados, en particular los complejos de ligando c-Met, c-Kit, KDR, flt-3, o flt-4, y sus correspondientes coordenadas de la estructura de rayos X, se pueden utilizar para revelar nueva información estructural útil para entender la actividad biológica de quinasas descritas en la presente invención. Además, las características estructurales claves de las proteínas mencionadas anteriormente, particularmente la forma del sitio de unión a ligando, son útiles en métodos para el diseño o identificación de moduladores selectivos de quinasas y en la resolución de estructuras de otras proteínas con características similares. Dichos complejos de proteína-ligando, que tienen los compuestos de la descripción como su componente ligando, son un aspecto de la descripción.

[0261] Además, un experto en la materia entenderá que dichos cristales de calidad de rayos X adecuada se pueden utilizar como parte de un método de identificación de un agente candidato capaz de unirse y modular la actividad de quinasas. Dichos métodos se pueden caracterizar por los siguientes aspectos: a) introducir en un programa informático adecuado, información que define un dominio de unión a ligando de una quinasa en una conformación (por ejemplo, definida mediante las coordenadas de la estructura de rayos X obtenida de cristales de calidad de rayos X adecuada descritos anteriormente), donde el programa informático crea un modelo de las estructuras tridimensionales del dominio de unión a ligando, b) introducir un modelo de estructura tridimensional de un agente candidato en un programa informático, c) superponer el modelo del agente candidato en el modelo del dominio de unión a ligando, y d) valorar si el modelo de agente candidato se ajusta espacialmente en el dominio de unión a ligando. Los aspectos a-d no se llevan a cabo necesariamente en el orden mencionado anteriormente. Dichos métodos pueden comprender además: realizar un diseño racional de fármacos con el modelo de la estructura tridimensional y seleccionar un agente candidato potencial conjuntamente con el modelo computerizado.

[0262] Adicionalmente, un experto en la materia entenderá que dichos métodos pueden comprender además: utilizar un agente candidato, determinar para ajustarse espacialmente en el dominio de unión a ligando, en un ensayo de actividad biológica para la modulación de quinasa, y determinar si dicho agente candidato modula la actividad de quinasa en el ensayo. Dichos métodos también pueden incluir administrar el agente candidato, determinado para modular la actividad quinasa, a un mamífero que padece una condición tratable mediante modulación con quinasa, tal como las descritas anteriormente.

[0263] Además, un experto en la materia entenderá que los compuestos de la descripción se pueden utilizar en un método de evaluación de la capacidad de un agente de prueba para asociarse con una molécula o complejo molecular que comprende un dominio de unión a ligando de una quinasa. Dicho método se puede caracterizar por los siguientes aspectos: a) crear un modelo por ordenador, b) utilizar algoritmos computacionales para realizar una operación de ajuste entre el agente de prueba y el modelo por ordenador del bolsillo de unión, y c) analizar los resultados de la operación de ajuste para cuantificar la asociación entre el agente de prueba y el modelo por ordenador del bolsillo de unión.

Administración general

[0264] La administración de los compuestos de la descripción, por ejemplo el compuesto de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede realizarse por cualquiera de los modos o agentes de administración aceptados para cumplir utilidades similares. Por lo tanto, la administración puede ser, por ejemplo, administración por vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal o rectal, en forma de sólida, semi-sólida, de polvo liofilizado o en formas de dosificación líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina elásticas blandas y duras, polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles o similares, preferiblemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración simple de dosis precisas.

[0265] Las composiciones incluirán un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la descripción, por ejemplo el compuesto de la invención como el/ún agente activo y, además, pueden incluir otros agentes farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc. Las composiciones de la descripción, por ejemplo las composiciones de la invención, pueden usarse junto con agentes contra el cáncer u otros agentes que se

administran generalmente a un paciente que está en tratamiento para el cáncer. Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, emulsionantes y para la administración. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabens, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse por el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0266] Si se desea, una composición farmacéutica de la descripción, por ejemplo una composición de la invención, también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponado del pH, antioxidantes y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

[0267] Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones estériles inyectables. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

[0268] Una vía de administración preferida es oral, usando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de gravedad de la patología a tratar.

[0269] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla al menos con un excipiente (o portador) inerte habitual tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) cargas o diluyentes, como por ejemplo almidonas, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma acacia, (c) humectantes, como por ejemplo glicerol, (d) agentes desintegrantes, como por ejemplo agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardantes de solución, como por ejemplo parafina, (f) acelerantes de la absorción, como por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares (h) adsorbentes, como por ejemplo caolín y bentonita y (i) lubricantes, como por ejemplo talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes.

[0270] Las formas de dosificación sólidas que se han descrito anteriormente pueden prepararse con recubrimientos y vainas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes calmantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos en cierta parte del tracto intestinal de manera retardada. Los ejemplos de composiciones impregnadas que pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar de forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

[0271] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Tales formas de dosificación se preparan, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto o compuestos de la descripción, por ejemplo el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahydrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano; o mezclas de estas sustancias y similares, que de este modo forman una solución o una suspensión.

[0271] Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias y similares.

[0273] Son composiciones para administración rectal, por ejemplo, supositorios que pueden prepararse mezclando compuestos de la presente descripción, por ejemplo el compuesto de la invención, por ejemplo, con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperaturas normales pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden mientras están en una cavidad corporal adecuada y liberan el componente activo en la misma.

[0274] Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta descripción, por ejemplo el compuesto esta invención incluyen pomadas, polvos, pulverizadores e inhaladores. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsores que se necesiten. También se incluyen dentro del alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones.

[0275] Generalmente, dependiendo del modo de administración que se desee, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 99% en peso de un compuesto o compuestos de la descripción, por ejemplo el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y del 99% al 1% en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición estará entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 75% en peso de un compuesto o compuestos de la descripción, por ejemplo el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

[0276] Los métodos actuales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la descripción, por ejemplo un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar una patología de acuerdo con las enseñanzas de esta descripción.

[0277] Los compuestos de la invención, por ejemplo el compuesto de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz que variará dependiendo de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la edad, el peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de las patologías particulares y la terapia a la que esté sometido el paciente. Los compuestos de la presente descripción, por ejemplo el compuesto de la invención, pueden administrarse a un paciente a dosis elevadas en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg al día. Para un ser humano adulto normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, un ejemplo es una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día. Sin embargo, la dosis específica usada puede variar. Por ejemplo, la dosis puede depender de diversos factores que incluyen las necesidades del paciente, la gravedad de la afección que se esté tratando y la actividad farmacológica del compuesto que se esté usando. La determinación de dosis óptimas para un paciente particular es bien conocida para un experto en la técnica.

Utilidad de los compuestos de la descripción como agentes de cribado

[0278] Para emplear los compuestos de la descripción en un método de cribado para agentes candidatos que se unen a, por ejemplo c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4, se une la proteína a un soporte, y se añade un compuesto de la descripción al ensayo. Alternativamente, se une el compuesto de la descripción al soporte y se añade la proteína. Las clases de agentes candidatos entre los que pueden buscarse los agentes de unión nuevos incluyen anticuerpos específicos, agentes de unión no naturales identificados en cribados de bibliotecas químicas, análogos de péptidos, etc. Son de particular interés los ensayos de cribado para agentes candidatos que tienen una toxicidad baja para células humanas. Puede utilizarse una amplia variedad de ensayos para este propósito, incluyendo ensayos de unión proteína-proteína marcadas in vitro, ensayos de desplazamiento de movilidad electroforética, inmunoensayos para unión a proteína, ensayos funcionales (ensayos de fosforilación, etc.) y similares.

[0279] La determinación de la unión del agente candidato a, por ejemplo, proteína c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4 puede hacerse de diferentes maneras. En un ejemplo, se marca el agente candidato (el compuesto de la descripción), por ejemplo, con un grupo fluorescente o radioactivo y se determina la unión directamente. Por ejemplo, esto puede hacerse uniendo toda o una parte de la proteína c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4 a un soporte sólido, añadiendo un agente marcado (por ejemplo un compuesto de la descripción en el que por lo menos un átomo ha sido sustituido por un isótopo detectable), eliminando por lavado el exceso de reactivo, y determinando si la cantidad de marcador es la presente sobre el soporte sólido. Pueden utilizarse varias etapas de bloqueo y lavado tal como se conoce en la técnica.

[0280] Por "marcado" en la presente invención se quiere decir que el compuesto está marcado directa o indirectamente con un marcador que proporciona una señal detectable, por ejemplo, radioisótopo, etiqueta fluorescente, enzima, anticuerpos, partículas, tales como partículas magnéticas, etiqueta quimioluminiscente, o moléculas de unión específica, etc. Las moléculas de unión específica incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los miembros de unión específica, se marcaría normalmente el miembro complementario con una molécula que proporciona la detección, de acuerdo con los procedimientos conocidos, tal y como se describió anteriormente. El marcador puede proporcionar directa o indirectamente una señal detectable.

[0281] En algunas realizaciones, sólo se marca uno de los componentes. Por ejemplo puede marcarse la proteína c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4 en las posiciones de tirosina utilizando ^{125}I , o con fluoróforos. Alternativamente, puede marcarse más de un componente con diferentes marcadores; utilizando ^{125}I para las proteínas, por ejemplo, y un fluoróforo para los agentes candidatos.

[0282] Los compuestos de la descripción también pueden utilizarse como competidores para cribar en busca de candidatos de fármaco adicionales. El “agente bioactivo candidato” o el “candidato de fármaco” o equivalentes gramaticales tal como se utilizan en la presente invención describen cualquier molécula, por ejemplo, proteína, oligopéptido, molécula orgánica pequeña, polisacárido, polinucleótido, etc., a analizar por su bioactividad. Pueden ser capaces de alterar directa o indirectamente el fenotipo de proliferación celular o la expresión de una secuencia de proliferación celular, incluyendo tanto las secuencias de ácido nucleico como las secuencias de proteína. En otros casos, se criba la alteración de la unión y/o la actividad de la proteína de proliferación celular. En el caso en que se criba la unión o la actividad de la proteína, algunas realizaciones excluyen moléculas que ya se conocen que se unen a esa proteína concreta. Realizaciones de ejemplo de ensayos descritos en la presente invención incluyen agentes candidatos, que no se unen a la proteína diana en su estado nativo endógeno, denominados en la presente invención como agentes “exógenos”. En un ejemplo, los agentes exógenos excluyen adicionalmente anticuerpos para c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4.

[0283] Los agentes candidatos pueden abarcar diversas clases químicas, aunque habitualmente son moléculas orgánicas que tienen un peso molecular de más de aproximadamente 100 daltons y menos de aproximadamente 2.500 daltons. Los agentes candidatos comprenden grupos funcionales necesarios para la interacción estructural con proteínas, en particular uniones por puentes de hidrógeno y uniones lipofílicas, y habitualmente incluyen por lo menos un grupo amina, carbonilo, hidroxilo, éter, o carboxilo, por ejemplo por lo menos dos de los grupos químicos funcionales. Los agentes candidatos frecuentemente comprenden estructuras cíclicas de carbono o estructuras heterocíclicas y/o estructuras aromáticas o poliaromáticas sustituidas por uno o más de los grupos funcionales anteriores. Los agentes candidatos también se encuentran entre las biomoléculas que incluyen péptidos, sacáridos, ácidos grasos, esteroides, purinas, pirimidinas, derivados, análogos estructurales, o combinaciones de los mismos.

[0284] Se obtienen agentes candidatos a partir de una amplia variedad de fuentes que incluyen bibliotecas de compuestos sintéticos o naturales. Por ejemplo, están disponibles diversos medios para síntesis aleatoria y directa de una amplia variedad de compuestos orgánicos y biomoléculas, incluyendo la expresión de oligonucleótidos al azar. Alternativamente, están disponibles bibliotecas de compuestos naturales en forma de extractos de bacterias, de hongos, plantas y animales o se producen fácilmente. Adicionalmente, se modifican fácilmente las bibliotecas y compuestos producidos natural o sintéticamente mediante medios químicos, físicos y bioquímicos convencionales. Los agentes farmacológicos conocidos pueden estar sujetos a modificaciones químicas dirigidas o aleatorias, tales como la acilación, alquilación, esterificación, amidificación para producir análogos estructurales.

[0285] En un ejemplo, se determina la unión del agente candidato mediante el uso de ensayos de unión competitiva. En este ejemplo, el competidor es un grupo de unión conocido por unirse a c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4, tal como un anticuerpo, péptido, pareja de unión, ligando, etc. Bajo ciertas circunstancias, puede haber unión competitiva como entre el agente candidato y el grupo de unión, desplazando el grupo de unión al agente candidato.

[0286] En algunas realizaciones, se marca el agente candidato. El agente candidato, o el competidor, o ambos, se añaden primero a por ejemplo c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4 durante un tiempo suficiente para permitir la unión, si está presente. Pueden realizarse las incubaciones a cualquier temperatura que facilite la actividad óptima, habitualmente entre 4°C y 40°C.

[0287] Los periodos de incubación se seleccionan para una actividad óptima, pero también se pueden optimizar para facilitar un cribado rápido de alto rendimiento. Habitualmente, entre 0,1 y 1 horas serán suficientes. El reactivo en exceso en general se extrae o se elimina por lavado. A continuación, se añade el segundo componente y se sigue la presencia o ausencia del componente marcado para indicar la unión.

[0288] En un ejemplo, primero se añade el competidos, seguido del agente candidato. El desplazamiento del competidor es una indicación de que el agente candidato se une a c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4 y, de este modo, es capaz de unirse a, y potencialmente modular, la actividad del c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4. En esta realización, se puede marcar cualquier componente. De este modo, por ejemplo, si se marca el competidor, la presencia de marcador en la solución de lavado indica el desplazamiento por el agente. Alternativamente, si se marca el agente candidato, la presencia del marcador en el soporte indica el desplazamiento.

[0289] En una realización alternativa, se añade primero el agente candidato, con incubación y lavado, seguido del competidor. La ausencia de unión por el competidor puede indicar que el agente candidato está unido a c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4 con una mayor afinidad. De este modo, si se marca el agente candidato, la presencia del marcador en el soporte, acoplado con una falta de unión del competidor, puede indicar que el agente candidato es capaz de unirse a c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4.

[0290] Puede ser valioso identificar el sitio de unión de c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4. Esto se puede realizar de varias maneras. En una realización, una vez se ha identificado que c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4 se unen al agente candidato, el c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4 se fragmentan o modifican y se repiten los ensayos para identificar los componentes necesarios para la unión.

[0291] La modulación se analiza mediante cribado de agentes candidatos capaces de modular la actividad de c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4, que comprende las etapas de combinar un agente candidato con c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4, como antes, y determinar una alteración en la actividad biológica del c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4. De este modo, en esta realización, el agente candidato debe tanto unirse (aunque esto puede no ser necesario) como alterar su actividad biológica o bioquímica, tal como se define en la presente invención. Los métodos incluyen tanto métodos de cribado *in vitro* como cribado *in vivo* de células para las alteraciones en la viabilidad celular, morfología, y similares.

[0292] Alternativamente, se puede utilizar cribado diferencial para identificar candidatos de fármacos que se unen a c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4, nativos, pero no se pueden unir a c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, o flt-4 modificados.

[0293] Se pueden utilizar controles positivos y controles negativos en los ensayos. Por ejemplo, todas las muestras de control y prueba se realizan por lo menos por triplicado para obtener resultados estadísticamente significativos. La incubación de muestras es durante un tiempo suficiente para la unión del agente a la proteína. Después de la incubación, las muestras se lavan sin material unido no específicamente y se determina la cantidad de agente unido generalmente marcado. Por ejemplo, cuando se utiliza un radiomarcador, se pueden contar las muestras en un contador de centelleo para determinar la cantidad de compuesto unido.

[0294] En los ensayos de cribado se pueden incluir un conjunto de varios reactivos. Estos incluyen reactivos como sales, proteínas neutras, por ejemplo, albúmina, detergentes, etc. Que se pueden utilizar para facilitar la unión óptima proteína-proteína y/o reducir interacciones no específicas o de base. También se pueden utilizar reactivos que mejoran en cualquier caso la eficacia del ensayo, tales como inhibidores de proteasas, inhibidores de nucleasas, agentes antimicrobianos, etc. La mezcla de componentes se puede añadir en cualquier orden que proporciona la unión deseada.

Abreviaturas y sus definiciones

[0295] Las siguientes abreviaturas y términos presentan en todo el texto los significados indicados.

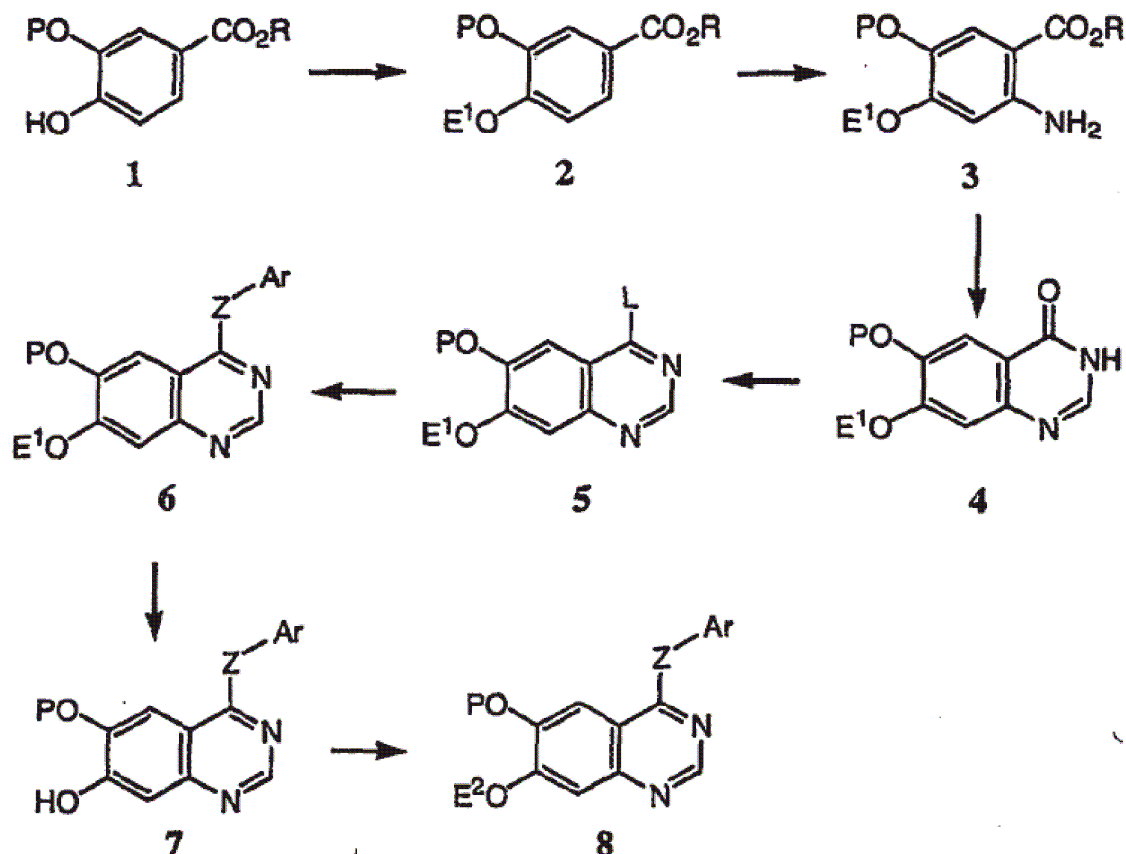
Abreviatura	Significado
Ac	acetil
ATP	Adenosin trifosfato
BNB	Ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico
Boc	t-butiloxi carbonil
br	amplio
Bu	butilo
°C	Grados Celsius
c-	Ciclo
CBZ	CarboBenZoxi = benciloxycarbonilo
d	Doblete
dd	Doblete de doblete
dt	Doblete de triplete
DBU	Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano = cloruro de metileno = CH ₂ Cl ₂
DCE	Dicloroetileno
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIC	Diisopropilcarbodiimida
DIEA	N,N-diisopropiletil amina
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
DVB	1,4-divinilbenceno
EEDQ	2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina
EI	Ionización por impacto electrónico
Et	Etilo
Fmoc	9-fluorenilmetoxycarbonil
g	Gramos (g)
GC	Cromatografía de gases
h	Hora(s)

HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HMDS	Hexametildisilazano
HOAC	Ácido acético
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
L	Litro(s)
M	Molar o molaridad
m	multiplete
Me	metilo
mesil	metansulfonilo
mg	miligramo(s)
MHz	megahertz (frecuencia)
Min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
mM	milimolar
mmol	Milimol(es)
mol	Mol(es)
MS	análisis espectral de masas
MTBE	Metil t-butil éter
N	Normal o normalidad
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
nM	nanomolar
NMO	Óxido de N-metilmorfolina
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
PEG	Polietilenglicol
pEY	Poliglutamina, tirosina
Ph	Fenil
PhOH	fenol
PfP	pentafluorofenol
PfPy	pentafluoropiridina
PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
Py	piridina
PyBroP	Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio
q	cuarteto
RT	Temperatura ambiente
Sat'd	Saturado
s	singlete
s-	secundario
t-	terciario
t o tr	triplete
TBDMS	t-butildimetilsililo
TES	trietilsilano
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMOF	trimetil ortoformiato
TMS	trimetilsililo
tosilo	p-toluenosulfonilo
Trt	trifenilmetilo
uL	microlitro(s)
uM	Micromol(es) o micromolar

Síntesis de compuestos

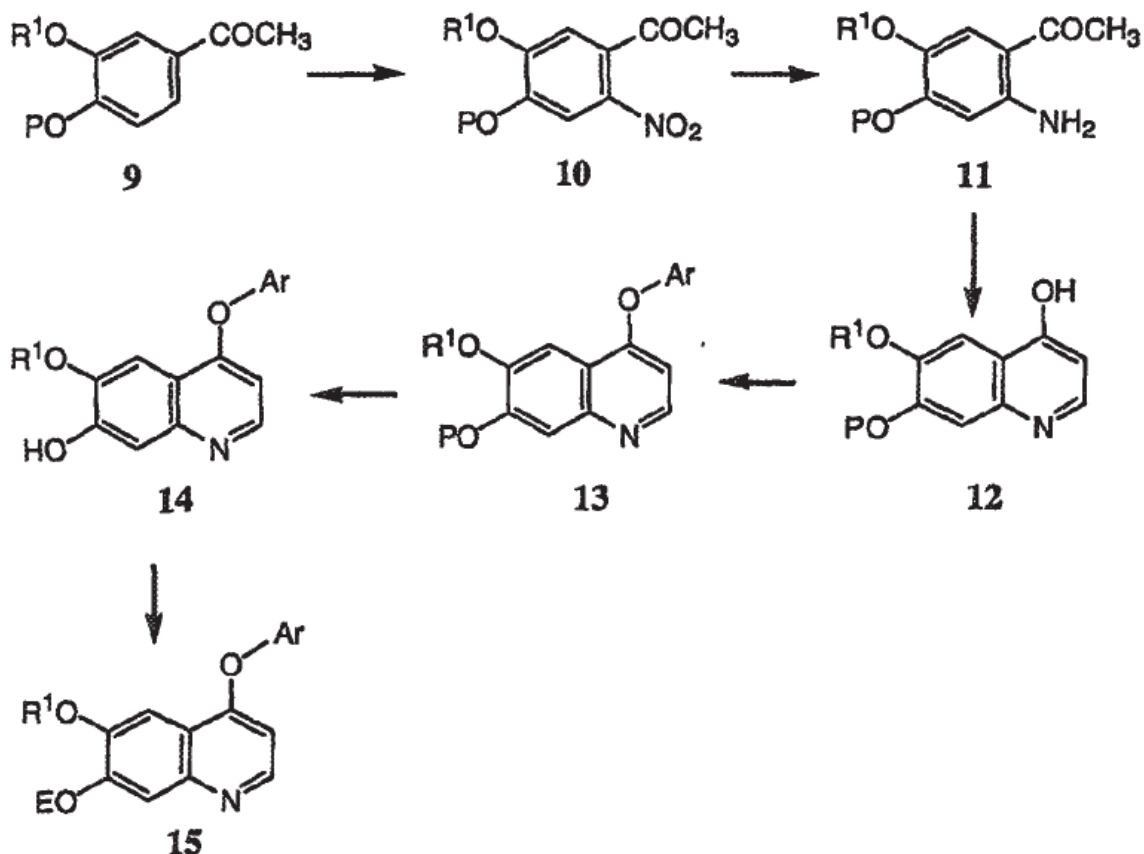
- 5 [0296] Los esquemas 1 y 2 representan rutas sintéticas generales para compuestos de la descripción y no pretenden ser limitantes. Más específicamente, el Esquema 1 representa la síntesis de compuestos de quinazolina y el Esquema 2 representa la síntesis de compuestos de quinolina. Posteriormente, se describen ejemplos específicos a estas descripciones sintéticas generales para permitir a un experto en la materia fabricar y utilizar quinazolininas o quinolininas de la descripción.

Esquema 1



[0297] En referencia al esquema 1, un éster benzoico **1**, donde R es habitualmente, pero no necesariamente, un radical metilo y P es habitualmente, pero no necesariamente, un grupo alquilo, se O-alquila en el oxígeno para al grupo carboxilato con un electrófilo para producir un derivado sustituido **2**. P es habitualmente un grupo alquilo inferior, pero puede ser un grupo protector que se elimina después en la síntesis. Cuando P es un grupo alquilo inferior, puede poseer inicialmente una función o se puede derivar para contener dicha funcionalidad en varias etapas de la síntesis. El grupo, E^1 , puede representar un grupo protector, por ejemplo, bencilo o un grupo que presenta partes presentes en los compuestos de la descripción o posee una función que sirve como precursores de dichos grupos. La nitración del anillo aromático y la reducción del correspondiente grupo nitro se llevan a cabo de una manera regio y quimioselectiva mediante métodos conocidos en la técnica para producir el derivado antranilato **3**. La formación de quinazolin-4-ona **4** se lleva a cabo mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, calentando **3** en una solución de formamida en presencia de formiato de amonio o, por ejemplo, calentando directamente con clorhidrato de formamida. La introducción de grupos funcionales en la posición 4 se lleva a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la quinazolin-4-ona **4** se convierte en una quinazolina intermedia **5**, donde "L" representa un grupo saliente, por ejemplo, cloro. A continuación, la quinazolina **5** se convierte en **6** mediante la reacción con un conjunto de nucleófilos, por ejemplo, aminas, alcoholes y tioles. Después de la formación de **6**, el grupo "Z" se deja "tal como está" o se convierte en alguna etapa posterior en un derivado del mismo. Por ejemplo, cuando Z es $-\text{NH}-$, entonces el hidrógeno en el nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo alquilo, o cuando Z es azufre, entonces ese átomo de azufre se puede oxidar a, por ejemplo, una sulfona. La estructura **6** puede representar compuestos de la descripción o, por ejemplo, cuando E^1 sirve como grupo protector, E^1 se puede eliminar para proporcionar el fenol **7**. La introducción de un grupo E^2 se lleva a cabo mediante métodos establecidos en la técnica; por ejemplo, la alquilación con un haluro de alquilo derivado de forma apropiada (o mesilato o similar) para producir **8** que también representan compuestos de la descripción.

Esquema 2



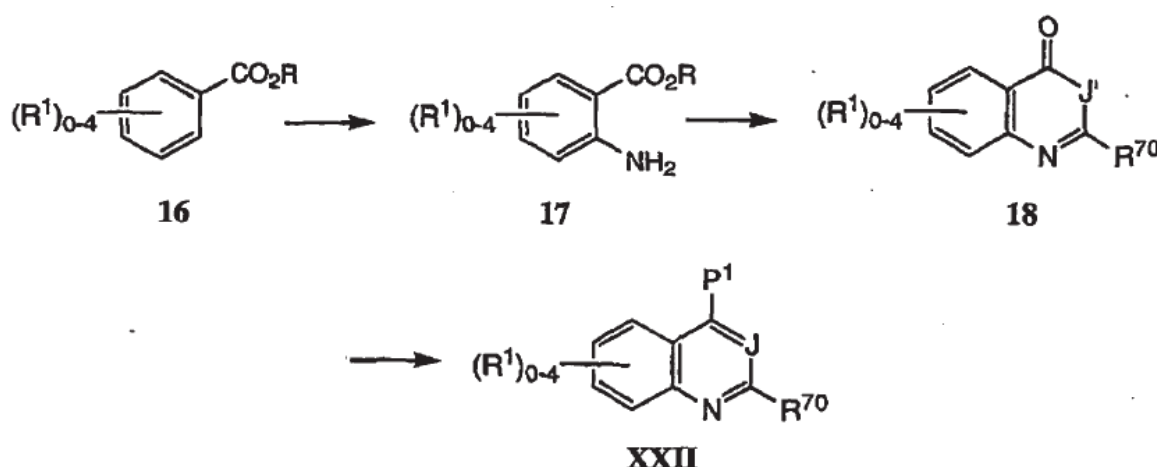
[0298] El esquema 2 muestra una ruta general utilizada para producir quinolinas de ejemplo de la descripción. Por ejemplo, el compuesto **9** contiene un grupo alquilo, R^1 , un grupo protector, P. La disposición de los oxígenos fenólicos protegidos y alquilados puede variar a partir del patrón representado en el compuesto **9**. El compuesto **9** se nitra para proporcionar el compuesto **10**. El grupo nitro del compuesto **10** se reduce para producir la anilina **11**. El compuesto **11** se trata, por ejemplo con formiato de etilo en condiciones básicas seguido de la acidificación y el aislamiento para formar 4-hidroxi quinolina **12**. La quinolina **12** se puede convertir en los compuestos de la descripción de varias maneras. Por ejemplo, el 4-oxígeno se utiliza como nucleófilo en una reacción de sustitución nucleófila aromática para formar la quinolina aril éter **13**. En otro ejemplo, el compuesto **13** se deriva posteriormente, a través de la eliminación del grupo protector P, para producir el compuesto **14**. El 7-hidroxi del compuesto **14** se alquila, por ejemplo con el electrófilo E, para proporcionar un compuesto de la descripción. Tal como se describe en relación al esquema 1, son posibles variaciones en cualquiera de las etapas anteriores, y los intermedios en estos esquemas, por ejemplo, los compuestos **12**, **13**, y **14** también pueden ser compuestos de la descripción según la fórmula I. Además, por ejemplo, el compuesto 4-hidroxi quinolina **12** se convierte en una 4-nitrógeno o 4-azufre quinolina correspondiente utilizando química conocida en la técnica para producir compuestos de la descripción, o alternativamente las 4-nitrógeno o 4-azufre quinolinas correspondientes se producen mediante rutas análogas a las representadas en los esquemas 1 y 2.

[0299] Los esquemas 1 y 2 son ilustrativos de quinolinas y quinazolininas que tienen sustitución de oxígeno en sus posiciones 6 y 7 respectivas; la descripción no está limitada, sino que pretende comprender quinolinas y quinazolininas que no necesariamente presentan sustitución, oxígeno o lo que sea, en sus respectivas posiciones 6 ó 7.

[0300] Los esquemas 3 y 4 representan rutas sintéticas generalizadas para mostrar el proceso de la descripción para producir los compuestos de fórmula XXI y no pretenden ser limitantes. Más específicamente, los esquemas 3 y 4 representan síntesis convergentes de compuestos de quinolina y quinazolina tal como se describen aquí. Los ejemplos específicos se describen posteriormente a esta descripción sintética general para permitir que un experto en la materia realice la invención.

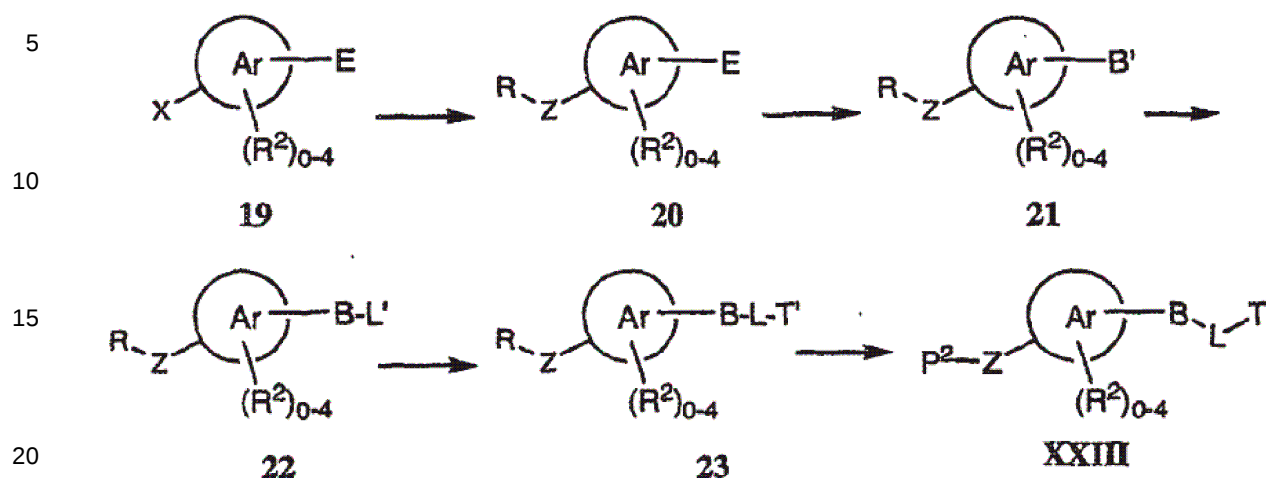
[0301] En referencia al esquema 3, un éster benzoico **16**, por ejemplo, donde R es habitualmente, pero no necesariamente, un radical metilo y R¹ es habitualmente, pero no necesariamente, uno o más grupos alcoxi o hidroxilo. En una síntesis típica, por lo menos uno de R¹ en el esquema 3 es un hidroxilo que se convierte (o protege) a través de una o más etapas en un grupo importante para la actividad de los compuestos descritos como moduladores de quinasa (en el caso en el que el propio -OH se desea en el compuesto final, a continuación la desprotección produce el -OH, *vide supra*). Preferiblemente, pero no necesariamente, este grupo se completa una vez se completa la síntesis de XXII. Mediante la construcción de la complejidad deseada en XXII antes de la combinación con XXIII, se observan de manera más completa las ventajas de las síntesis convergentes sobre las síntesis en serie. La nitración regioselectiva del anillo aromático y la reducción del correspondiente grupo nitro, se lleva a cabo de una manera regioselectiva y quimioselectiva mediante métodos conocidos en la técnica para producir el derivado antranilato **17**. La formación de quinazolina o quinolina 4-ona **18** se lleva a cabo mediante los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, calentando **17** en una solución de formamida en presencia de formiato de amonio, o calentando **17** con clorhidrato de formamida, se produce el análogo de quinazolina-4-ona. En otro ejemplo **17**, se trata, por ejemplo, con formiato de etilo en condiciones básicas seguido de acidificación y aislamiento para formar el análogo de 4-hidroxi quinolina (un tautómero de la 4-ona). En este esquema, J' representa un átomo de carbono o nitrógeno con el número apropiado de hidrógenos para cumplir sus esquemas de unión de valencia normal respectivos; J' es un precursor de J. Los radicales J y R⁷⁰ están de acuerdo con la fórmula XXI. La introducción de la función en la posición 4 se lleva a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, 4-ona **18** se convierte en XXII, donde "P1" representa un grupo saliente adecuado (de acuerdo con la fórmula XXI), por ejemplo, cloro (a través de la deshidratación/cloración de **18** para producir XXII). En otro ejemplo, un análogo 4-hidroxi se convierte en un éster de sulfonilo, por ejemplo, el sulfonato de trifluorometano.

Esquema 3

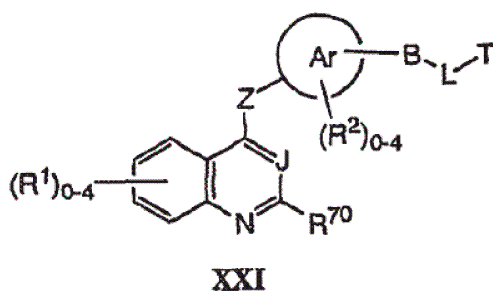


[0302] El esquema 4 muestra una ruta general utilizada para producir compuestos de fórmula XXIII. Por ejemplo, el compuesto aromático **19**, donde "X" es un grupo saliente, tal como fluoruro y "E" es un grupo atractor de electrones, tal como nitro, se convierte en **20** mediante la reacción con un conjunto de nucleófilos, por ejemplo, aminas, alcoholes y tioles (donde "Z" es oxígeno, nitrógeno (sustituido o no) o azufre). En este caso, "R" representa un grupo eliminable, por ejemplo, bencilo. En una síntesis típica, después de la formación de **20**, el grupo "E" se deja "tal como es" o se convierte en alguna etapa posterior a un derivado del mismo. En el ejemplo representado, E se convierte en B', un precursor de B según la fórmula XXI, para producir **21**. Por ejemplo, si E es un nitro, entonces B' podría ser un grupo amino, producido mediante la reducción del grupo nitro. La estructura **21** se puede derivar posteriormente mediante la síntesis de -B-L-T según la fórmula XXI. En el esquema 4, esto se representa como un proceso en serie en el que L', un precursor de L, se introduce para producir **22**, seguido de la introducción de T' (un precursor de T) para producir **23**. En algunos casos, -L-T se preforma y une a B. Un experto en la materia entenderá que son posibles variaciones en cualquiera de las etapas anteriores. El compuesto **23** se convierte en XXIII a través de la conversión de T' en T y la introducción de P2 (por ejemplo, cuando R es bencilo, la eliminación del bencilo después de completar -B-L-T).

Esquema 4



[0303] Tal como se ha descrito anteriormente, un aspecto de la descripción comprende la combinación de XXII y XXIII para producir compuestos de fórmula XXI. Debido a la diversidad y complejidad de los compuestos descritos para la modulación de quinasa (*vide supra*), los métodos de la descripción proporcionan ventajas a la síntesis en serie.



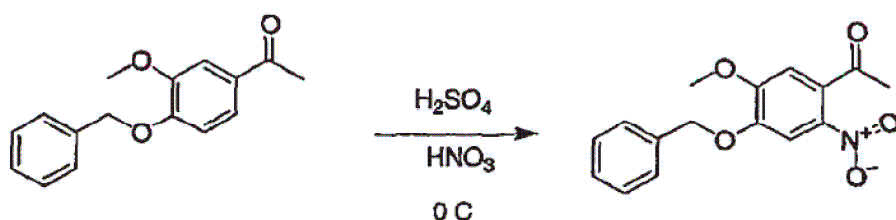
Ejemplos

[0304] Los siguientes ejemplos sirven para describir en detalle la manera de utilizar la descripción descrita anteriormente, así como establecer los mejores modos contemplados para llevar a cabo varios aspectos de la descripción. Se entiende que estos ejemplos no sirven en ningún modo para limitar el auténtico alcance de la presente invención, sino que se presentan con fines ilustrativos. El compuesto de la presente invención se prepara en el ejemplo 44. Los ejemplos 1-43 y 45-48 son ejemplos de referencia. En general, pero no necesariamente, cada ejemplo establecido a continuación describe una síntesis con múltiples etapas tal como se ha representado anteriormente.

Síntesis de quinolinas y quinazolininas

Ejemplo 1

[0305]



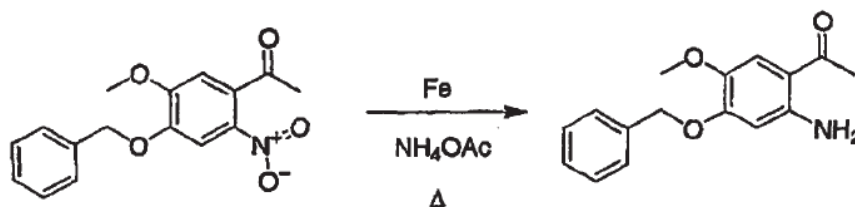
[0306] Síntesis de 1-(4-Benciloxi-5-metoxi-2-nitro-fenil)-etanona. Se disolvió 1-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-etanona (200 mmol, 51,3 g) en DCM (750 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0° C. Se añadió gota a gota ácido nítrico (90%, 300 mmol, 14 ml) a la solución enfriada durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota ácido sulfúrico (96,2%, 300 mmol, 8,75 ml) durante 40 minutos a 0° C.

[0307] Se añadió gota a gota ácido nítrico adicional (200 mmol, 9,4 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se lavó con agua (3 X 200 ml), NaHCO₃ saturado (4 X 200 ml, o hasta pH neutro). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

[0308] La mezcla cruda se recrystalizó con DMF para producir 22,5 g del producto nitro. La fase de DMF se concentró y recrystalizó con acetato de etilo para producir 8,75 g adicionales del producto. La fase de acetato de etilo se concentró y purificó en columna de sílice utilizando EtOAc al 20%/hexanos para producir otros 4,75 g del producto. La producción total es de 36 g, (~60%). ¹H RMN (CDCl₃): 7.647 (1H, s), 7.446-7.333 (5H, m), 6.745 (1H, s), 5.210 (2H, s), 3.968 (3H, s), 2.487 (3H, s).

Ejemplo 2

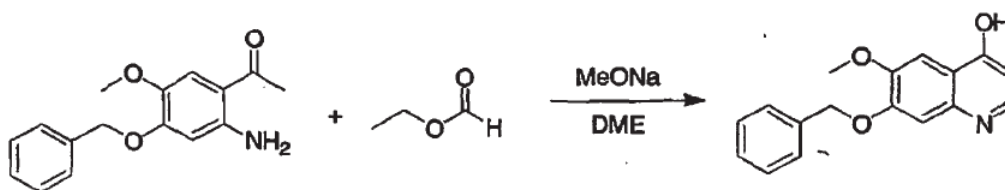
[0309]



[0310] Síntesis de 1-(2-Amino-4-benciloxi-5-metoxi-fenil)-etanona. Se puso a reflujo durante la noche o hasta su completación una mezcla de polvo de hierro (477 mmol, 27 g), acetato de amonio (500 mmol, 31 g), 1-(4-Benciloxi-5-metoxi-2-nitro-fenil)-etanona (120 mmol, 36 g), tolueno (500 ml) y agua (500 ml). La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para producir el producto, 90%. ¹H RMN (CDCl₃): 7.408-7.298 (5H, m), 7.130 (1H, s), 6.155 (2H, br), 6.104 (1H, s), 5.134 (2H, s), 3.834 (3H, s), 2.507 (3H, s). LC/MS (M+1= 272).

Ejemplo 3

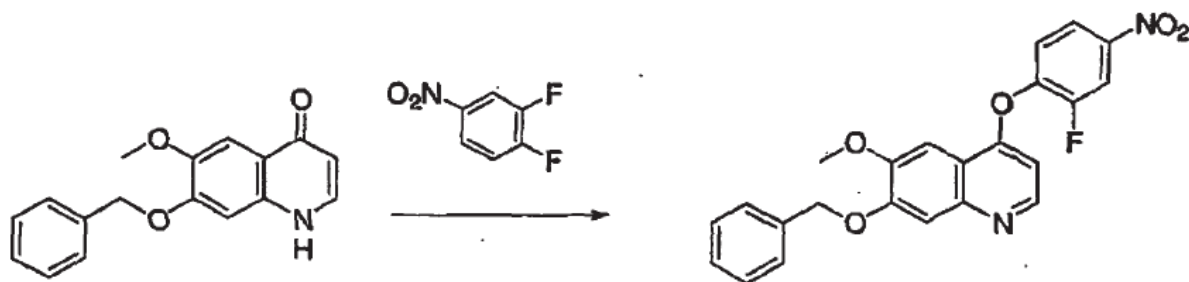
[0311]



[0312] Síntesis de 7-Benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-ol. A una solución de 1-(2-Amino-4-benciloxi-5-metoxi-fenil)-etanona (108 mmol, 29,3 g) en DME (700 ml) se añadió metóxido de sodio (432 mmol, 23,35 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió formiato de etilo (540 mmol, 44 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche. (Puede ser necesario metóxido de sodio adicional si la reacción no se completa monitorizada mediante LC/MS). Después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se acidificó hasta pH neutro con HCl 1M. El precipitado se filtró y se lavó con agua, se secó *in vacuo* para producir 22 g (72%) de 7-benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-ol. ¹H RMN (CDCl₃): 10.7 (1H, br), 7.703 (1H, s), 7.493-7.461 (1H, t), 7.431-7.413 (2H, br d), 7.372-7.333 (2H, t), 7.296-7.283 (1H, d), 6.839 (1H, s), 6.212-6.193 (1H, d), 5.212 (2H, s), 3.965 (3H, s). LC/MS (M+1= 282).

Ejemplo 4

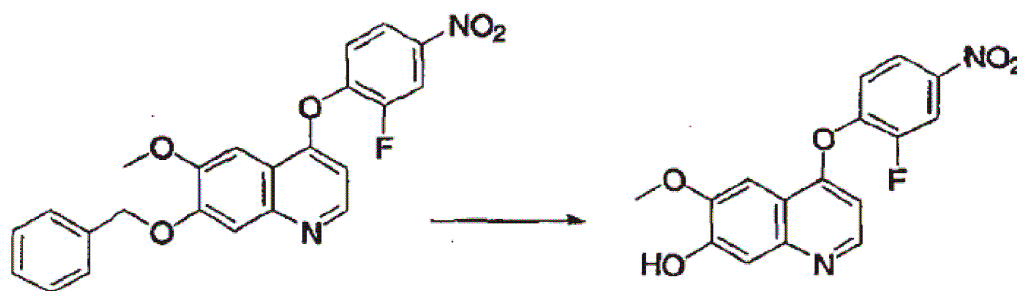
[0313]



[0314] 7-Benciloxi-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolina. A un matraz de base redonda equipado con un agitador magnético se añadió 7-Benciloxi-6-metoxi-1H-quinolin-4-ona (12,2 g, 43,3 mmol, 1,0 eq.), acetonitrilo (150 ml), DMF (150ml) y carbonato de cesio (28,2 g, 86,5 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en cuyo instante se añadió 1,2-difluoro-4-benceno (7,57 g, 47,6 mmol, 1,1 eq) durante un periodo de 10 minutos. Después de 2 horas, se completó la reacción en cuyo instante se eliminó el 75% del MeCN y DMF y la solución resultante se vertió en agua helada. El sólido se filtró y se secó y después se pasó por una columna con un sistema Biotage. El eluyente fue acetato de etilo/hexano 1:3. La eliminación del disolvente produjo 7-Benciloxi-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolina como un sólido verde pálido (7,4 g, 41 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.53 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.5 (m, 8H), 6.76 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_5$: 421(MH $^+$).

Ejemplo 5

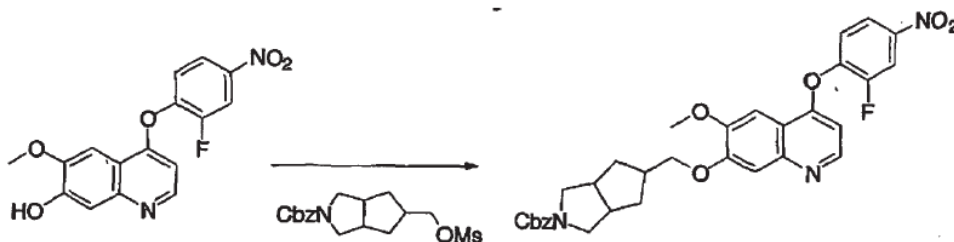
[0315]



[0316] 4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolin-7-ol. A un matraz de base redonda equipado con un agitador magnético se añadió 7-benciloxi-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolina (2,9 g, 6.9 mmol, 1,0 eq) y HBr al 33% en ácido acético (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se diluyó con éter para producir un sólido blanco pálido. El sólido se filtró, se lavó con éter y se secó para producir 4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolin-7-ol como un sólido blanco pálido (2,74 g, 97,5% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.89 (bs, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.03 (s, 3H); MS (EI) for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_5$: 421 (M+H $^+$).

Ejemplo 6

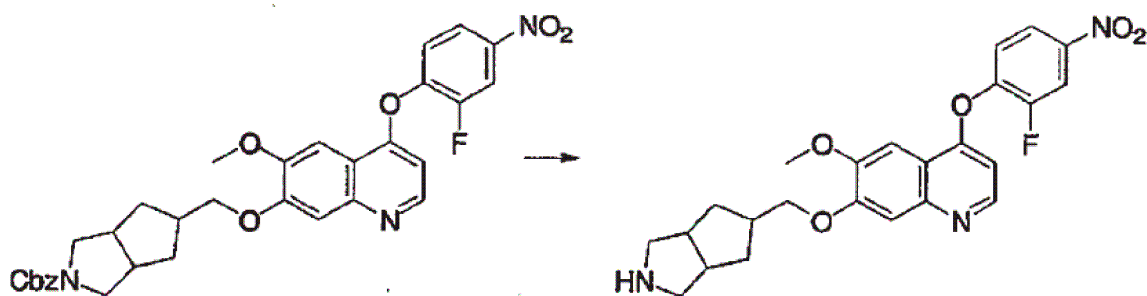
[0317]



[0318] Éster bencílico del ácido 5-[4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolin-7-iloximetil]-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico. A un matraz de base redonda equipado con agitador magnético se añadió 4-(2-Fluoro-4-nitrofenoxi)-6-metoxi-quinolin-7-ol (2,74 g, 6,7 mmol, 1,0 eq.), DMA (30 ml) y carbonato de cesio (6,6 g, 20,2 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en cuyo instante se añadió éster bencílico del ácido 5-metansulfoniloximetil-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico (2,6 g, 7,3 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 75° C y se dejó agitante durante toda la noche. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre agua. El sólido se filtró y a continuación se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con agua, una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre Na₂SO₄. Se extrajo el disolvente para producir el éster bencílico del ácido 5-[4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolin-7-iloximetil]-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico como un sólido crema (3,7 g, 94% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.55 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.32 (m, 8H), 6.52 (d, 1H), 5.11 (d, 2H), 4.13 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.93 (m, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.39 (m, 2H); MS (EI) para C₃₂H₃₀FN₃O₇: 588 (M+H⁺).

Ejemplo 7

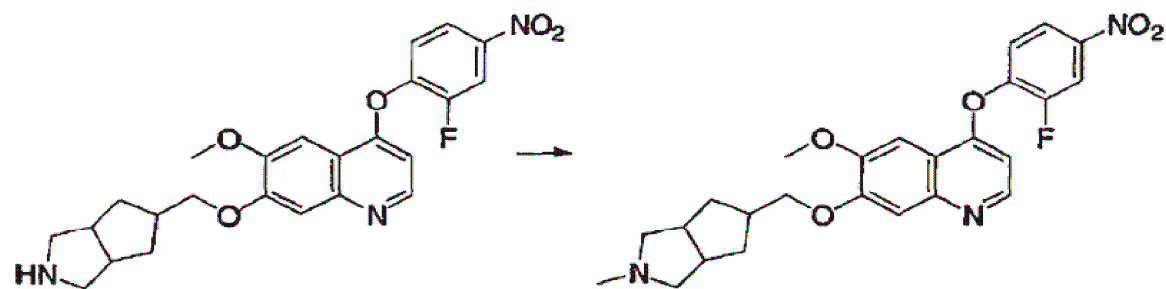
[0319]



[0320] 4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-7-(octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolina. A un matraz de base redonda equipado con agitador magnético se añadió éster bencílico del ácido 5-[4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolin-7-iloximetil]-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico (2,5 g, 4,1 mmol, 1,0 eq), HBr al 33% en ácido acético (5 ml) y ácido acético (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con EtOAc para producir un sólido naranja pálido. El sólido se filtró, se lavó con EtOAc y se secó, produciendo 4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-7-(octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolina (2,1 g, 95% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.83 (d, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.3 (d, 2H), 4.11 (m, 3H), 3.26 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.68 (m, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₄FN₃O₅: 454 (M+H⁺).

Ejemplo 8

[0321]

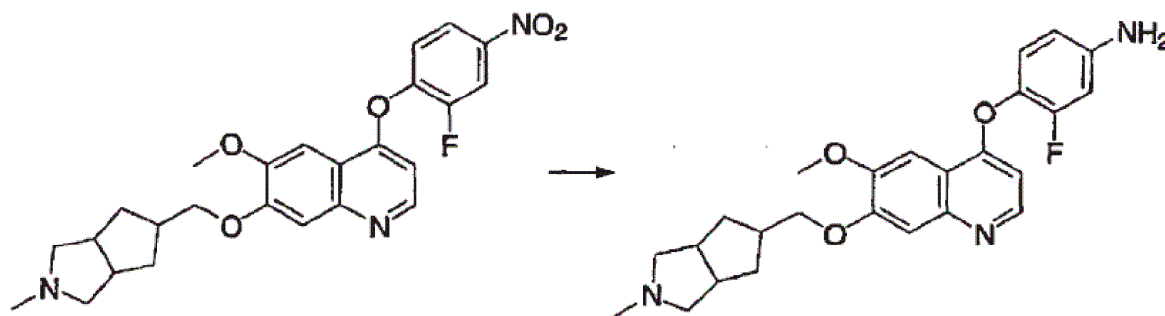


[0322] 4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolina. A un matraz de base redonda equipado con agitador magnético se añadió 4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-7-(octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolina (2,1 g, 3,9 mmol, 1,0 eq.) y acetonitrilo/agua 1:1. (5 ml, 5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0° C y se añadió una solución al 37% de formaldehído (0,2 g, 7,8 mmol, 2,0 eq). Manteniendo la temperatura a 0° C, se añadió Na(OAc)₃BH (4,4 g, 20,7 mmol, 3,0 eq). Después de 1 hora, se

ajustó el pH a 10 y se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM (100 ml). La eliminación del DCM dio lugar a un sólido blanco. El compuesto se purificó adicionalmente con un sistema biotage utilizando un eluyente EtOAc y MeOH al 5%, produciendo 4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-7-(2-metil-octahidrociclopenta-[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolina (0,9 g, 50% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.57 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.34 (t, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.19 (d, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.43 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (m, 4H), 1.32 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5$: 468 (M+H+).

Ejemplo 9

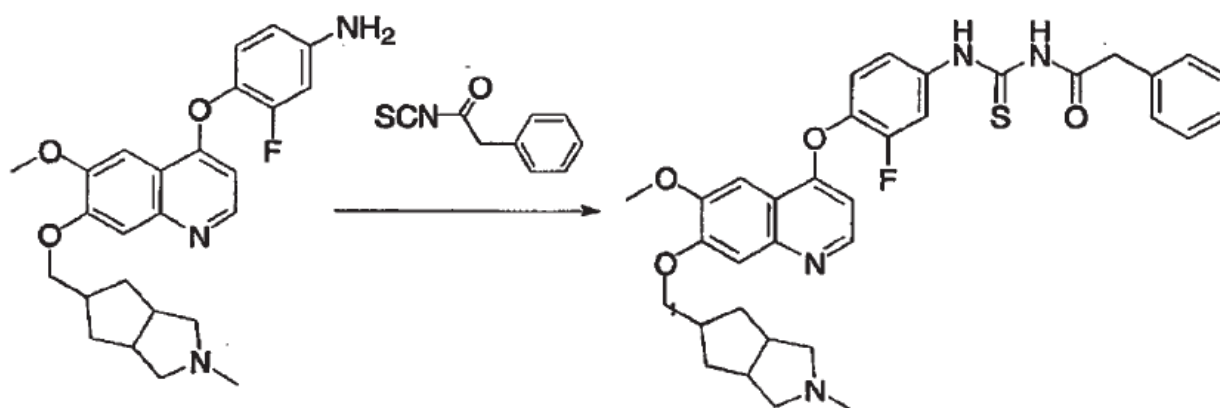
[0323]



[0324] 3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenilamina. A un recipiente de reacción de hidrogenación se añadió 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolina (0,800 g, 1,6 mmol, 1,0 eq.), DMF (50 ml), EtOAc (50ml), MeOH (50 m), TEA (5 ml) y Pd/C al 10% (200 mg). El recipiente se colocó en un hidrogenador parr a 35 psi durante toda la noche. Se filtró el Pd y el disolvente se extrajo para producir 3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenilamina como un sólido amarillento (0,78 g, 99% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.45 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.16 (d, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.81 (m, 3H), 2.61 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.32 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3$: 438 (M+H+).

Ejemplo 10

[0325]

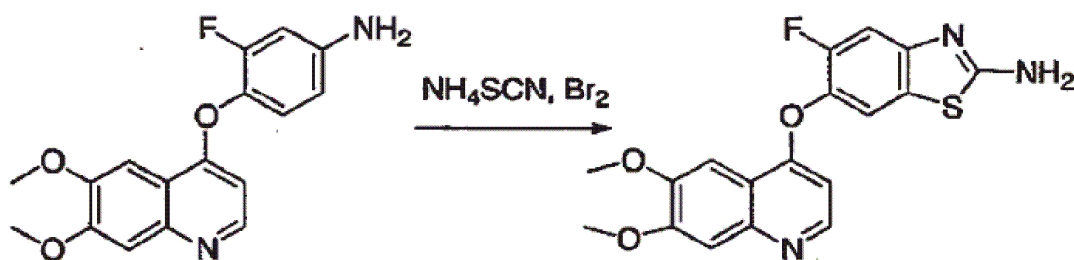


[0326] 1-[3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil]-3-fenilacetil-tiourea. A un matraz de base redonda equipado con un agitador magnético se añadió 3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenilamina (0,78 mg, 1,7 mmol, 1,0 eq.), tolueno (10 ml), etanol (10 ml) e isotiocianato de fenil-acetil (1,64 g, 9,2 mmol, 4,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de extraer el disolvente, el producto se purificó con un sistema biotage utilizando un eluyente EtOAc y TEA al 4% (2L), a continuación EtOAc, TEA al 4%, MeOH al 1% (1L). El disolvente se extrajo para producir 1-[3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil]-3-fenilacetil-tiourea (0,5 g, 50% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8.48 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.33 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.54 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 4.02 (s, 3H),

3.81 (m, 3H), 2.87 (d, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.36 (m, 2H); MS (EI) para $C_{34}H_{35}FN_4O_4S$: 615 (M+H+).

Ejemplo 11

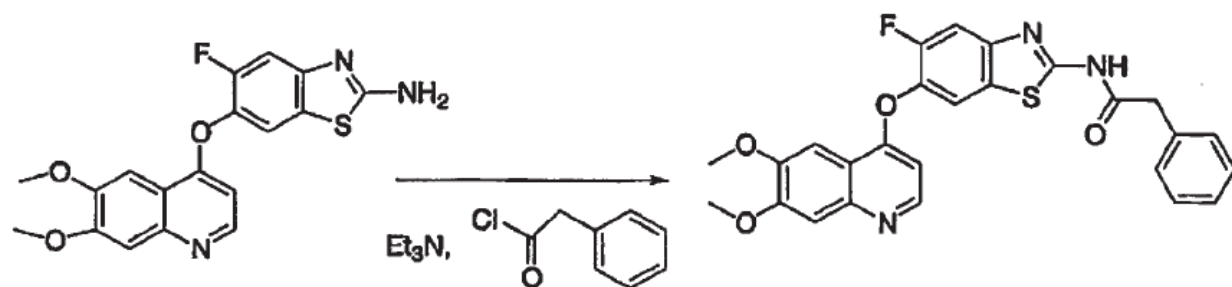
[0327]



[0328] 6-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-5-fluoro-benzotiazol-2-ilamina. Se disolvió 4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina (1,00g, 3,18 mmol) en AcOH (8,0ml), a los que se añadió NH_4SCN (486 mg, 6,38 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota Br_2 (0,33 ml, 6,42 mmol) en AcOH (0,33 ml) con agitación. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, se añadió más NH_4SCN (1,0 g, 13,1 mmol), seguido de más Br_2 (0,33 ml, 6,42 mmol) en AcOH (0,33 ml), gota a gota con agitación. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante varios minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se filtraron y se lavaron con AcOH, seguido de H_2O . El volumen del filtrado se redujo *in vacuo* y el pH se ajustó a pH 9-10 con NaOH 1,0 N. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron a vacío elevado para producir 6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-5-fluoro-benzotiazol-2-ilamina (568 mg, 48%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO): 8.45 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (br s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 3.94 (s, 6H). LC/MS Calculado para $[M+H]^+$ 372,1, hallado 372,2.

Ejemplo 12

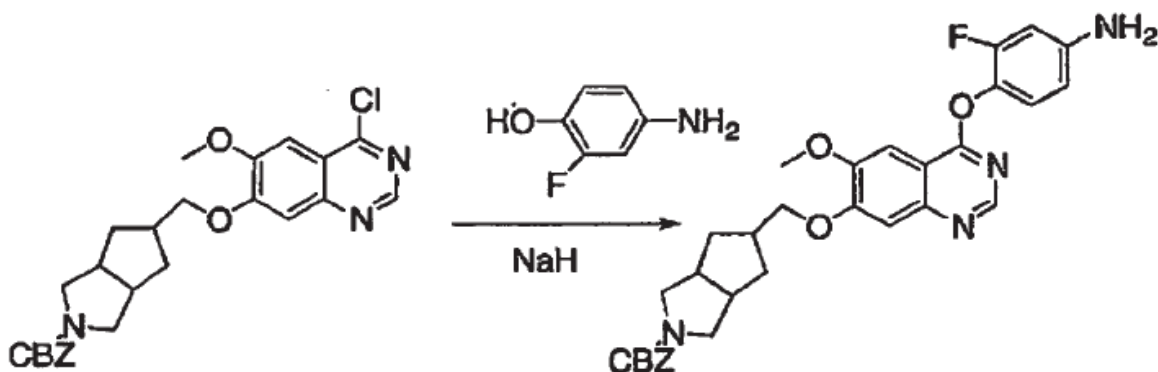
[0329]



[0330] N-[6-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-5-fluoro-benzotiazol-2-il]-2-fenilacetamida. Se combinaron 6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-5-fluoro-benzotiazol-2-ilamina (95 mg, 0,25 mmol), Et_3N (0,10 ml, 0,72 mmol), cloruro de fenilacetilo (0,044 ml, 0,33 mmol), y THF (1,0 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de fenilacetilo adicional (0,044 ml, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1-2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $AcCN:H_2O$ 1:1 (1,0 ml) y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con $AcCN:H_2O$ 1:1 y se secaron a vacío elevado para producir N-[6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-5-fluoro-benzotiazol-2-il]-2-fenilacetamida (72 mg, 59%). 1H -RMN (400MHz, DMSO): 12.80 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 2H). LC/MS Calculado para $[M+H]^+$ 490,1, hallado 490,0.

Ejemplo 13

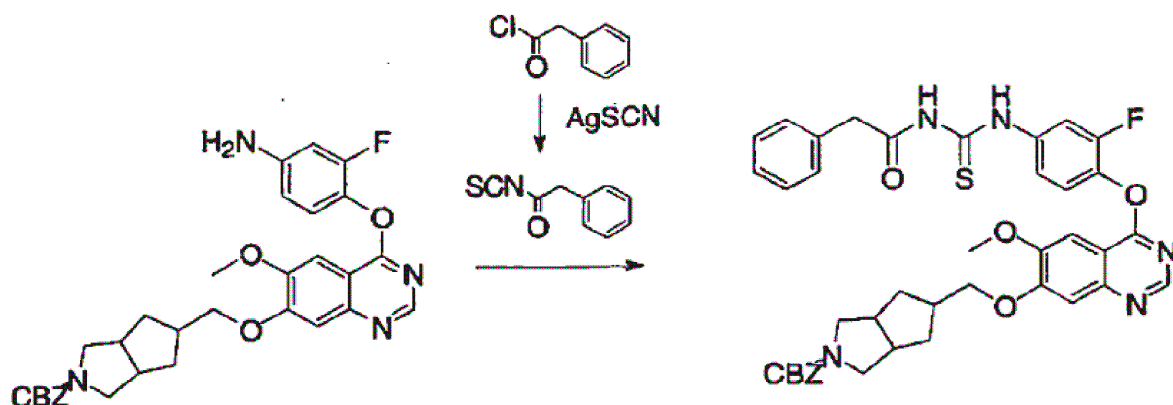
[0331]



[0332] Éster bencílico del ácido 5-[4-(4-Amino-2-fluoro-fenoxi)-6-metoxi-quinazolin-7-iloximetil]-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico. Se disolvió 4-Amino-2-fluoro-fenol (1,53 g, 12,0 mmol) en DMF puro (30 ml) a los que se añadió NaH al 60% (774 mg, 19,3 mmol). Después agitar la mezcla a temperatura ambiente durante varios minutos, se añadió una suspensión de éster bencílico del ácido 5-(4-cloro-6-metoxi-quinazolin-7-iloximetil)-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico (4,70 g, 6,7 mmol) en DMF puro (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas, a continuación se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (3 veces), H₂O (1 vez), NaCl saturado (1 vez), se secó (Na₂SO₄), y se concentró *in vacuo* para producir éster bencílico del ácido 5-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-6-metoxi-quinazolin-7-iloximetil]-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico crudo (5,6 g, -100%) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400MHz, DMSO): 8.50 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.28 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 5.40 (br s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.30 (m, 2H). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 559.2, hallado 559.4.

Ejemplo 14

[0333]

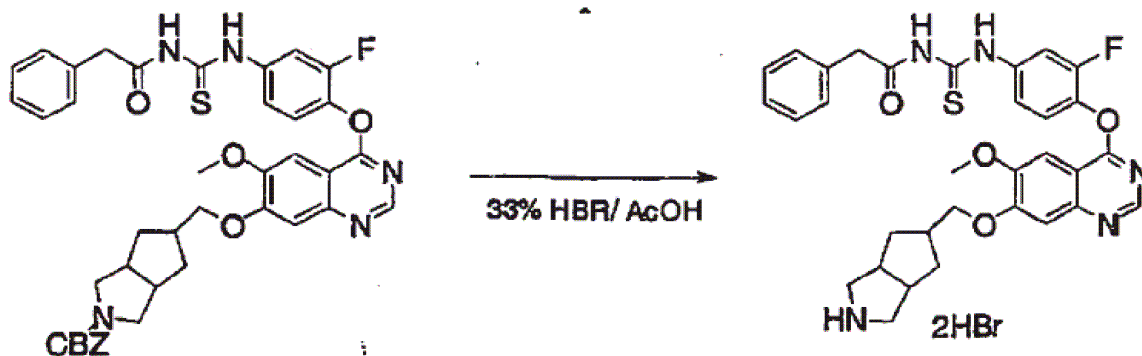


[0334] Éster bencílico del ácido 5-[4-[2-Fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-6-metoxi-quinazolin-7-iloximetil]-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico. Se combinaron cloruro de fenilacetilo (2,65 ml, 20,0 mmol) y AgSCN (4,92 g, 29,6 mmol) en tolueno puro (50 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se filtraron a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El aceite resultante se combinó con éster bencílico del ácido 5-[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-6-metoxi-quinazolin-7-iloximetil]-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico (5,6 g, 10 mmol) en EtOH:tolueno 1:1 (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (3 veces), H₂O (1 vez), NaCl saturado (1 vez), se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. El aceite resultante se orificó mediante cromatografía "flash" (EtOAc:hexanos 3:1) para producir éster bencílico del ácido 5-[4-[2-fluoro-4-(3-fenilacetil-tioureido)-fenoxi]-6-metoxi-quinazolin-7-iloximetil]-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico (3,61 g, 49%) como una espuma marrón oscuro. ¹H-RMN (400MHz, DMSO): 12.44 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (m, 7H), 7.28 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 3.94

(s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.30 (m, 2H). LC/MS Calculado para $[M+H]^+$ 736,2, hallado 736,0.

Ejemplo 15

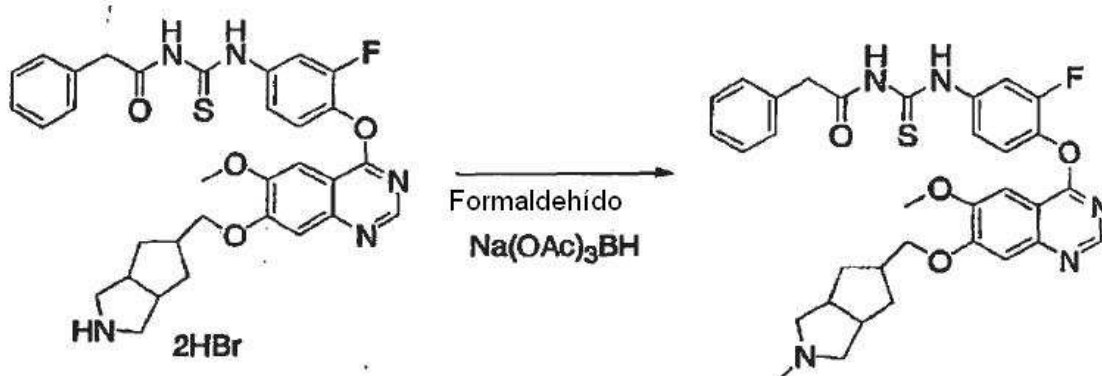
[0335]



[0336] Sal dibromohidrato de 1-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-3-fenilacetil-tiourea. Se disolvió éster bencílico del ácido 5-[4-[2-Fluoro-4-(3-fenilacetil-tiourea)-fenoxi]-6-metoxi-quinazolin-7-iloximetil]-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico (3,3 g, 4,5 mmol) en AcOH (70 ml) a los que se añadió HBr al 33% en AcOH (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con Et₂O (1000 ml) y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con Et₂O, y se secaron a vacío elevado para producir la sal de dibromohidrato de 1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-3-fenilacetiltiourea (3,4 g, 100%). ¹H-RMN (400MHz, DMSO): 12.42 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.84 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.30 (m, 2H). LC/MS Calculado para $[M+H]^+$ 602,2, hallado 602,1.

Ejemplo 16

[0337]

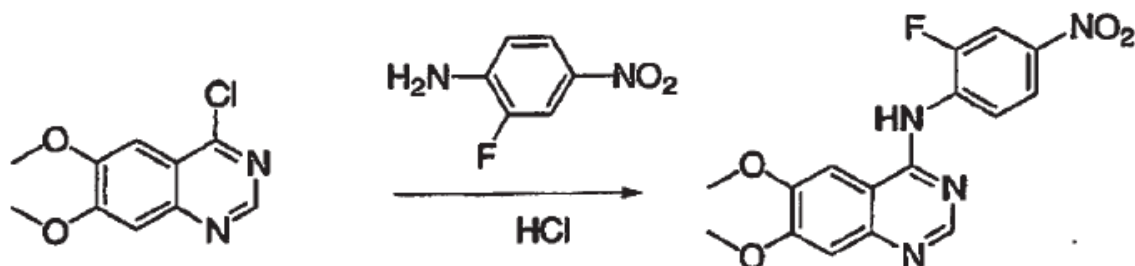


[0338] 1-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-3-fenilacetil-tiourea. Se disolvió la sal de dibromohidrato de 1-{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-3-fenilacetil-tiourea (3,4 g, 4,5 mmol) en una combinación de AcCN (100 ml), H₂O (30 ml), y AcOH (2,45 ml). Se añadió formaldehído (37% en H₂O, 855 ml), (10,5 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió Na(OAc)₃BH (2,99 g, 14,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición de NaHCO₃ saturada y a continuación se concentró al vacío. La mezcla acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Las extracciones combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (1 vez), NaCl saturado (1 vez), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía "flash" (100% EtOAc, seguido de Et₃N al 4% en EtOAc) para producir la base libre de 1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-3-fenilacetil-tiourea (1,13 g, 40%). La base libre se convirtió en la sal de HCl mediante la disolución de la base libre en una mezcla de AcCN:H₂O 1:1 que contenía 2-3 equivalentes de HCl 1 N y la liofilización para producir la sal de HCl de 1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-3-fenilacetil-tiourea como un sólido blanco. ¹H-RMN (400MHz, DMSO): 12.44 (s,

1H), 11.83 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.95-2.77 (m, 5H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.45 (m, 2H). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 616,2, hallado 616,2. Alternativamente, la base libre se convirtió en la sal de acetato mediante la disolución de la base libre en una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ a la que se añadieron 3 equivalentes de ácido acético. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo resultante se liofilizó a partir de AcCN:H₂O 1:1 para producir la sal de acetato de 1-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-3-fenilacetil-tiourea como un sólido blanco. ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ 12.45 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.29 (m, 4H), 4.17 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.35 (m, 2H). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 616,2, hallado 616,2.

Ejemplo 17

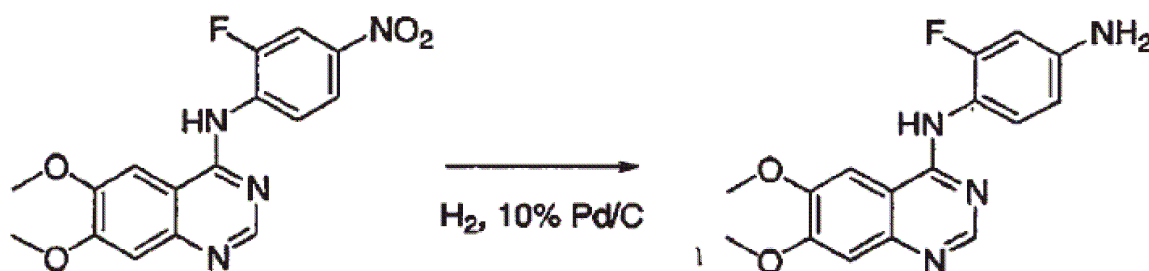
[0339]



[0340] (6,7-Dimetoxi-quinazolin-4-il)-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-amina. Se calentó a reflujo durante varias horas una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (548 mg, 2,4 mmol), 2-fluoro-4-nitro-fenilamina (392 mg, 2,5 mmol), AcCN (10 ml), y HCl concentrado (0,050 ml). Después de dejar enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, los sólidos resultantes se filtraron, lavaron con AcCN y se secaron al aire para producir (6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-amina (673 mg, 80%). ¹H RMN (400MHz, DMSO): 12.18 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 345,1, hallado 345,4.

Ejemplo 18

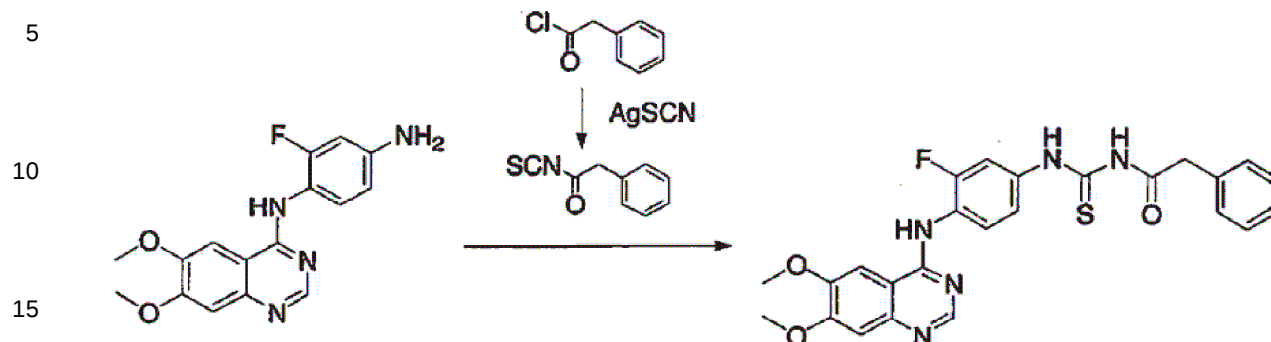
[0341]



[0342] N¹-(6,7-Dimetoxi-quinazolin-4-il)-2-fluoro-benceno-1,4-diamina. Se disolvió (6,7-Dimetoxi-quinazolin-4-il)-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-amina (673 mg, 1,95 mmol) en una combinación de DMF (20 ml) y MeOH (20 ml), a la que se añadió Pd/C al 10% (227 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ en un hidrogenador Parr a 40psi durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se trituro en EtOAc/Et₂O. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con Et₂O y se secaron bajo vacío para producir N¹-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-2-fluoro-benceno-1,4-diamina (398 mg, 65%) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 10.80 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 3.96 (s, 6H). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 315,1, hallado 315,4.

Ejemplo 19

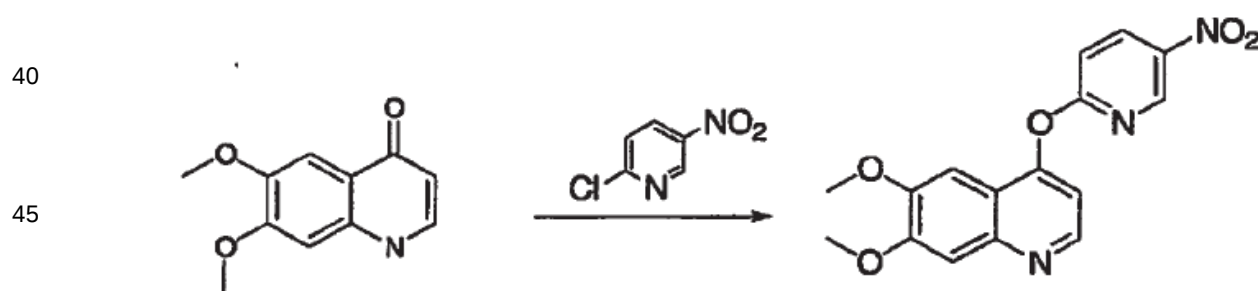
[0343]



20 **[0344]** 1-[4-(6,7-Dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)3-fluoro-fenil]-3-fenilacetil-tiourea. Se combinaron cloruro de
 fenilacetilo (0,18 ml, 1,4 mmol) y AgSCN (338 mg, 2,0 mmol) en tolueno puro (5 ml) y se calentaron a reflujo durante
 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se filtraron a través de celite
 y el filtrado se concentró al vacío. El aceite resultante se combinó con N¹-(6,7-Dimetoxi-quinazolin-4-il)-2-fluoro-
 25 benceno-1,4-diamina (398 mg, 1,3 mmol) en EtOH:tolueno:MeOH 1:1:2 (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante toda la noche. Los sólidos resultantes se filtraron y lavaron con tolueno, seguido de hexanos. Los
 sólidos se disolvieron/suspendieron en una mezcla de EtOAc/MeOH. El material insoluble se filtró y el filtrado se
 concentró al vacío. Los sólidos resultantes se disolvieron/suspendieron una vez más en una mezcla de
 EtOAc/MeOH. El material soluble se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir 1-[4-(6,7-dimetoxi-
 30 quinazolin-4-ilamino)-3-fluoro-fenil]-3-fenilacetil-tiourea (105 mg, 17%). ¹H-RMN (400MHz, DMSO): 12.53 (s, 1H),
 11.86 (s, 1H), 11.44 (br s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.16 (m, 5H), 7.10 (m, 1H), 4.02
 (s, 6H), 3.84 (s, 2H). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 492.1, hallado 492.4.

Ejemplo 20

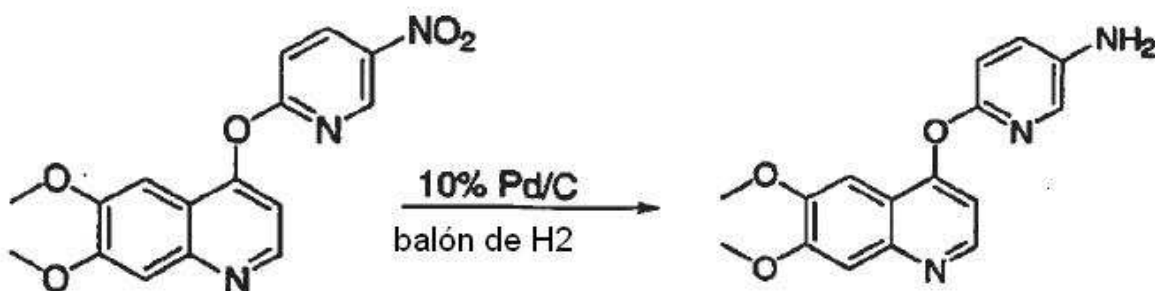
35 **[0345]**



50 **[0346]** 6,7-Dimetoxi-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-quinolina. A un matraz de base redonda equipado con un agitador
 magnético se añadió 6,7-dimetoxi-1H-quinolin-4-ona (1,8 g, 8,77 mmol, 1,0 eq.), acetonitrilo anhidro (90 mL) y
 Cs₂CO₃ (3,13 g, 9,65 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A
 continuación, se añadió 2-Cl-5-nitropiridina (1,53 g, 9,65 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a
 temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se
 55 concentró a través de una rotaevaporación. El material resultante se recibió en EtOAc, y de nuevo los sólidos se
 separaron por filtración. Se concentró el filtrado de EtOAc. La purificación se realizó en Biotage con un sistema de
 disolventes de EtOAc 100%. Las fracciones puras recogidas se concentraron y se secaron en vacío elevado durante
 toda la noche para producir 6,7-dimetoxi-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-quinolina como un sólido espumoso amarillo (0,902
 g, 31,4% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9.08 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.60 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (d,
 60 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); MS (EI) para C₁₆H₁₃N₃O₅: 328 (M+H⁺).

Ejemplo 21

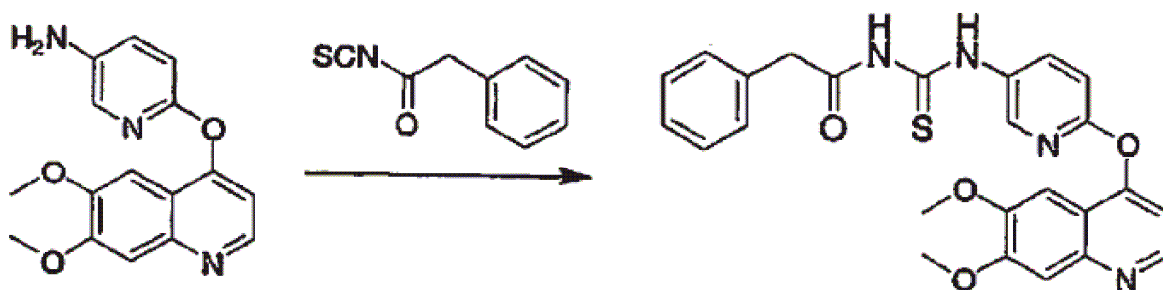
65 **[0347]**



[0348] 6-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-ilamina. A un matraz de base redonda equipado con un agitador magnético se añadió 6,7-dimetoxi-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-quinolina (0,46 g, 1,41 mmol, 1,0 eq.), y THF (10 mL), MeOH (4 mL), DMF (2 mL), y TEA (2 mL). La 6,7-Dimetoxi-4-(5-nitro-piridin-2-iloxi)-quinolina se disolvió completamente en la mezcla de solución anterior, y se pasó una corriente de nitrógeno durante por lo menos 5 minutos. A continuación, se añadió Pd/C (10% en peso) (0,090 g, 20% en peso). Se conectó un balón lleno de H₂ al matraz después de vaciar el nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró el paladio a través de Celite, y el filtrado se recogió y se concentró mediante un rotavapor. El producto oleoso resultante se recibió en 5 mL de agua y 1 ml de acetonitrilo y se liofilizó para producir 6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-ilamina como un sólido marrón claro (0,411 g, 98,1%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.54 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.73 (s, 2H); MS (EI) for C₁₆H₁₅N₃O₃ 298 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

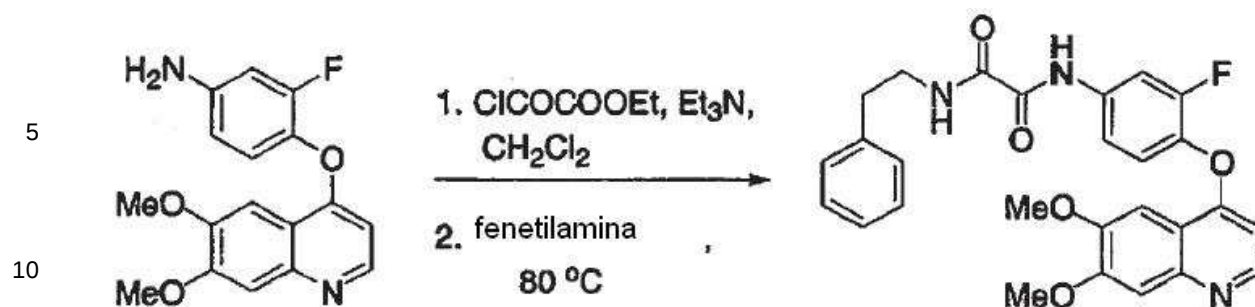
[0349]



[0350] 1-[6-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]-3-fenilacetil-tiourea. A un matraz de base redonda equipado con agitador magnético se añadió 6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-ilamina (85 mg, 0,0285 mmol, 1,0 eq.), e isotiocianato de fenil-acetil (256 mg, 1,44 mmol, 5,0 eq.) disuelto en EtOAc/MeOH 50:50 (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y el disolvente se evaporó mediante un rotavapor. La purificación se realizó en Biotage con un sistema de disolventes 95% EtOAc, 4% TEA y 1% MeOH. Las fracciones puras combinadas se concentraron y se secaron al vacío durante toda la noche para producir 1-[6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]-3-fenilacetil-tiourea como un sólido amarillo claro (40,4 mg, 29,7%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.65 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 7.35 (m, 7H), 7.15 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (s, 2H); MS (EI) para C₂₅H₂₂N₄O₄S: 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

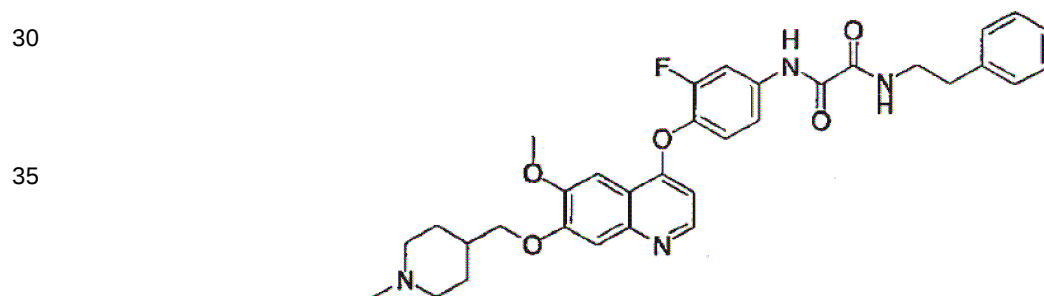
[0351]



15 **[0352]** N-[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxy)-3-fluoro-fenil]-N'-fenetil-oxalamida. A una solución de 4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxy)-3-fluoro-fenilamina (263 mg, 0,83 mmol) y Et₃N (0,223 ml, 1,67 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió gota a gota una solución de cloruro de etil oxalilo en CH₂Cl₂ (1 mL). La agitación continuó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó a continuación con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se secó sobre NaSO₄. La extracción del disolvente produjo el oxamato crudo que se trató con fenetilamina puro (1,0 g, 8,3 mmol) a 80 °C durante 3 h. La purificación mediante cromatografía en columna "flash" (hexanos:EtOAc = 1:3) produjo N-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxy)-3-fluoro-fenil]-N'-fenetil-oxalamida (310 mg, 76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ9.35 (br s, 1 H), 8.70 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 11.9, 2.5 Hz, 1 H), 7.60-7.54 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.38-7.32 (m, 3 H), 7.30-7.20 (m, 4 H), 6.41 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.07 (s, 3H), 4.05 (s, 3 H), 3.67 (dt, J = 7.0, 7.0 Hz, 2 H), 2.92 (t, J = 7.2 Hz, 2 H). LC-MS: 490 [M+H]⁺

25 Ejemplo 24

[0353]



45 **[0354]** N-[3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxy]-fenil]-N'-fenetil-oxalamida. A un matraz que contenía 7-benciloxi-4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolina (850 mg, 2,0 mmol) se añadió 20 mL de HBr al 30% en AcOH. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente; en este instante, se formó una gran cantidad de precipitado. El producto crudo se filtró, se lavó con Et₂O y se secó al aire produciendo 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-7-hidroxiquinolina (609 mg, 92% de rendimiento).

50 **[0355]** A una solución de la 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-7-hidroxiquinolina (609 mg, 1,8 mmol) en DMF (9 mL) se añadió K₂CO₃ (1,24 g, 9,0 mmol) y mesilato de N-Boc-4-piperidinmetanol (732 mg, 2,5 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se cargó directamente en una columna Biotage, y se eluyó con (hexanos:EtOAc = 1:3). El producto resultante, éster tert-butílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico se obtuvo como un sólido (556 mg, 56%).

55 **[0356]** A una solución de éster tert-butílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico (305 mg, 0,58 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se añadieron 0,4 mL de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y se extrajeron los disolventes a presión reducida. El producto crudo se trató con NaBH(OAc)₃ (381 mg, 1,80 mmol) y formaldehído (0,5 mL, 37% en H₂O). La agitación continuó durante 12 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se añadió NaOH al 15% hasta un pH =14. El producto se extrajo con EtOAc. La extracción del disolvente *in vacuo* produjo el producto crudo, 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolina, (240 mg, 93%), que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

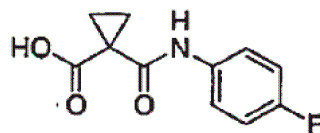
65 **[0357]** A una solución de 4-(2-Fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolina (240 mg, 0,54 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió Pd/C al 10% (50 mg). A continuación, la mezcla se hidrogenó en un hidrogenador Parr (40 psi) durante 10 h. Se añadió AcOH para disolver el intermedio (mayoritariamente la hidroxi}amina) y la

hidrogenación continuó durante 12 horas adicionales. Se utilizó LC-MS para monitorizar el progreso de la reacción. Se extrajeron los disolventes a presión reducida y el producto crudo resultante de 3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenilamina (aproximadamente 220 mg) se utilizó directamente en la siguiente reacción.

[0358] A una solución a 0 °C de 3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenilamina (66 mg, 0,13 mmol) y Et₃N (0,34 mL) en CH₂Cl₂ (6 mL) se añadió lentamente cloruro de etil oxalilo (98 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de secarse sobre MgSO₄ y concentrarse, el oxamato de etilo crudo reaccionó con fenetilamina (80 mg, 0,64 mmol) a 80 °C durante 2 horas. La purificación mediante HPLC produjo el producto, N-{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-N'-fenetil-oxalamida (52 mg, 68% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz) δ 9.38 (br s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 11.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.40-7.20 (8 H), 6.39 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.06 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.67 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.98 (br d, J = 11.5 Hz, 2 H), 2.92 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.1_{0-1.80} (m 5 H), 1.6_{0-1.54} (m, 2 H).

Ejemplo 25

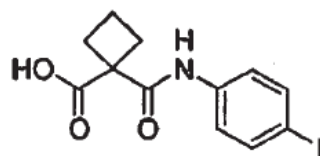
[0359]



[0360] Ácido 1-(4-Fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanecarboxílico. El compuesto del título se preparó en base a un proceso modificado de Shih y Rankin [Synthetic Communications, 1996, 26(4), 833-836]: A una mezcla de ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (21,2 g, 0,163 mol, 1,0 eq.) en THF anhidro (200 mL) bajo nitrógeno se añadió gota a gota trietilamina (16,49 g, 0,163 mol, 1,0 eq.) con agitación durante 30 minutos a 0 °C, seguido de la adición de cloruro de tionilo (19,39 g, 0,163 mol, 1,0 eq.) con agitación durante otros 30 minutos a 0 °C. A la mezcla resultante bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de 4-fluoroanilina (19,92 g, 0,179 mol, 1,1 eq.) en THF anhidro (100 mL) con agitación durante 1,5 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH 1N. Las fases se separaron, y la fase de acetato de etilo se concentró al vacío para producir un sólido marronoso. El sólido marronoso se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo frío, se filtró y se secó al vacío para producir ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanecarboxílico como un sólido blanco (23,71 g, 65,18%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.57-7.53 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H) 1.46-1.43 (m, 2H), 1.4_{0-1.37} (m, 2H).

Ejemplo 26

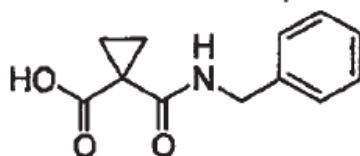
[0361]



[0362] Ácido 1-(4-Fluoro-fenilcarbamoil)-ciclobutancarboxílico. A una mezcla de ácido ciclobutan-1,1-dicarboxílico (10,0 g, 69,4 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (100 mL) bajo nitrógeno se añadió gota a gota trietilamina (7,02 g, 69,4 mmol, 1,0 eq.) con agitación durante 30 minutos a 0 °C, seguido de la adición de cloruro de tionilo (8,25 g, 69,4 mmol, 1,0 eq.) con agitación durante otros 30 minutos a 0 °C. A la mezcla resultante bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de 4-fluoroanilina (8,48 g, 76,3 mmol, 1,1 eq.) en THF anhidro (50 mL) con agitación durante 1,5 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con NaOH 2 N. La fase acuosa se valoró con HCl 2 N hasta pH 1-2 y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir el ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclobutancarboxílico como un sólido rosa claro (5,75 g, 34,9%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ con una gota de CD₃OD): 7.53-7.48 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 2.81-2.63 (m, 4H), 2.14-2.02 (m, 2H).

Ejemplo 27

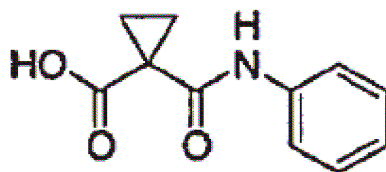
[0363]



[0364] Ácido 1-Benzilcarbamoil-ciclopropancarboxílico. El compuesto del título se preparó en base a un proceso modificado de Shih y Rankin [Synthetic Communications, 1996, 26(4), 833-836]: A una mezcla de ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (5,0 g, 38,4 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (50 mL) bajo nitrógeno se añadió gota a gota trietilamina (3,89 g, 38,4 mmol, 1,0 eq.) con agitación durante 30 minutos a 0°C, seguido de la adición de cloruro de tionilo (4,57 g, 38,4 mmol, 1,0 eq.) con agitación durante otros 30 minutos a 0°C. A la mezcla resultante bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de bencilamina 5 (4,53 g, 42,3 mmol, 1,1 eq.) en THF anhidro (25 mL) con agitación durante 1,5 horas a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con NaOH 2 N (hasta pH 10). La fase acuosa se valoró con HCl 2 N hasta pH 1-2 y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir el ácido 1-Bencilcarbamoil-ciclopropancarboxílico como un sólido blanco (4.39 g, 52.15%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.44 (br s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 1.82-1.70 (m, 4H).

Ejemplo 28

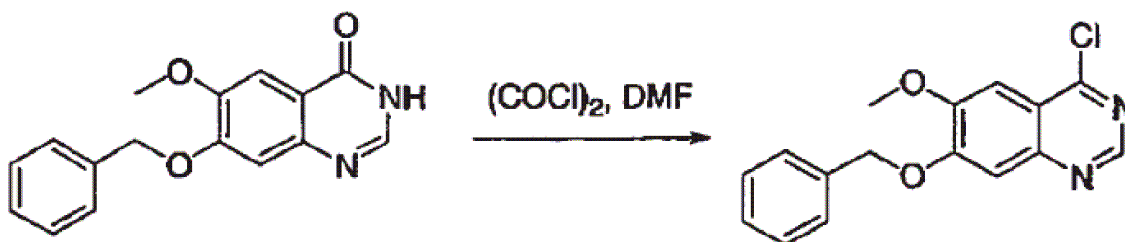
[0365]



[0366] Ácido 1-Fenilcarbamoil-ciclopropancarboxílico. A una mezcla de ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (5,29 g, 40,7 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (50 mL) bajo nitrógeno se añadió gota a gota trietilamina (4,12 g, 40,7 mmol, 1, eq.) con agitación durante 30 minutos a 0°C, seguido de la adición de cloruro de tionilo (4,4 g, 40, mmol, 1, eq.) con agitación durante otros 30 minutos a 0°C. A la mezcla resultante bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de fenilamina 9 (4,17 g, 44,8 mmol, 1,1 eq.) en THF anhidro (25 mL) con agitación durante 1,5 horas a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con NaOH 2N (hasta pH >10). La fase acuosa se valoró con HCl 2N hasta pH 1-2 y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir el ácido 1-fenilcarbamoil-ciclopropancarboxílico como un sólido blanco (5.08 g, 60.8%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10.50 (br s, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H).

Ejemplo 29

[0367]

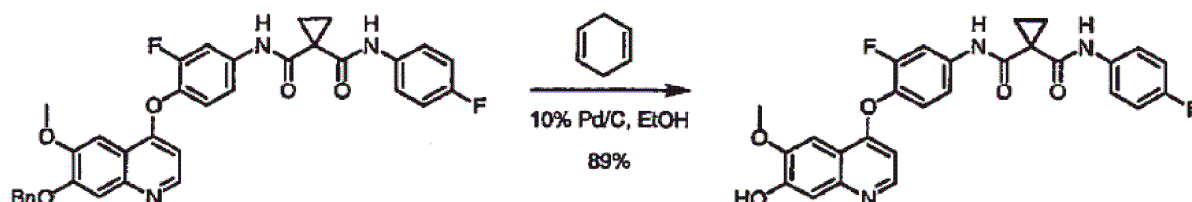


[0368] 7-Benciloxi-4-cloro-6-metoxi-quinolina. Se disolvió DMF puro (8,0 ml, 103 mmol) en CHCl₃ puro (40ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota con agitación a 0°C cloruro de oxalilo (9,0 ml, 105 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Cuando cesó el burbujeo, esta solución se añadió lentamente a una solución enfriada en hielo de 7-benciloxi-6-metoxi-3H-quinazolin-4-ona (10,0 g, 35,4 mmol) en CHCl₃ puro (60 ml) y a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 2-3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió H₂O (100 ml) y se

separaron las fases. La fase acuosa se extrajo posteriormente con CHCl_3 (2 veces). Las extracciones combinadas de CHCl_3 se lavaron con NaCl saturado (1 vez), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía "flash" (hexanos:EtOAc 1:1, seguido de 100% de EtOAc) para producir 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxi-quinolina (5,11 g, 48%). LC/MS Calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301,1, hallado 301,1.

Ejemplo 30

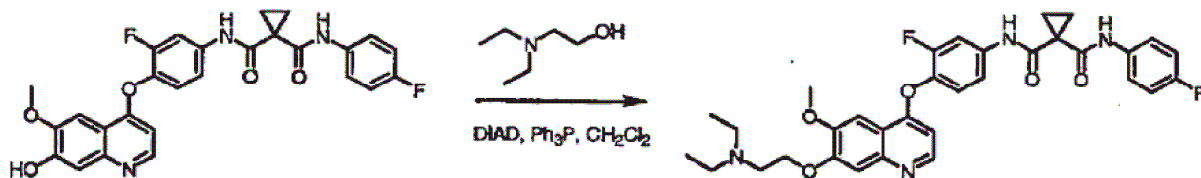
[0369]



[0370] [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-amida(4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico. A una solución de [4-(7-benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (1,18g, 2,0 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió 1,4-ciclohexadieno (2,0 mL, 20 mmol) y Pd/C al 10% (300 mg). La mezcla de reacción se calentó a continuación a reflujo y se continuó la agitación durante 2 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. La solución de MeOH se concentró a continuación bajo presión reducida. El residuo se recibió en EtOAc (200 mL). La solución de EtOAc se lavó con agua, y se secó sobre Na_2SO_4 . La extracción del disolvente a presión reducida produjo 900 mg (89%) del producto crudo (90% de pureza mediante HPLC analítico), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 31

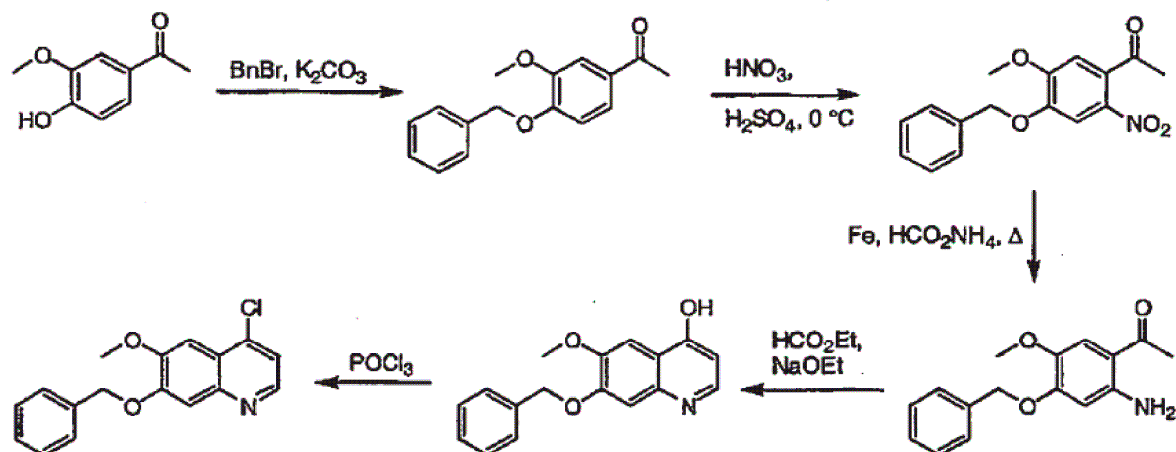
[0371]



[0372] N-(4-{[7-{[2-(Dietilamino)etil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida. A una mezcla de [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-fenil]-amida(4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (186 mg, 0,36 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió 2-(dietilamino)etanol (63 mg, 0,54 mmol), y PPh_3 (141 mg, 0,54 mmol). A continuación, se añadió DIAD (109 mg, 0,54 mmol) como una solución con CH_2Cl_2 (1 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el disolvente se extrajo a presión reducida. Al residuo se añadió HCl 1 N (50 mL), y se lavó con EtOAc (50 mL x 2). La fase acuosa se basificó añadiendo una solución acuosa al 15% de NaOH hasta pH =11-13, y a continuación se extrajo con éter (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4), y se concentró al vacío. El residuo se purificó en HPLC preparativa para producir N-(4-{[7-{[2-(dietilamino)etil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida (74 mg, 34%) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.40 (br s, 1 H), 10.02 (br s, 1 H), 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.91 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1 H), 7.54-7.52 (m, 2 H), 7.55-7.50 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.50-7.40 (m, 1 H), 7.41 (s, 1H), 7.16 (br t, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.41 (br d, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 4.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H). 2.87 (br t, $J = 6.3$ Hz, 2 H). 2.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 4 H), 1.47 (br s, 4 H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 6 H).

Ejemplo 32

[0373]



[0374] 1-(4-Benciloxi-3-metoxifenil)etanona. Se calentó a 40 °C durante toda la noche una solución de 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona (40 g, 240 mmol), bromuro de bencilo (31,4 mL, 260 mmol) y carbonato de cesio (99,6 g, 360 mmol) en DMF (800 mL). La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y el sólido resultante se filtró. Este material se lavó con agua y se secó para producir 1-(4-benciloxi-3-metoxifenil)etanona (61 g, 99 %).

[0375] 1-(4-Benciloxi-5-metoxi-2-nitrofenil)etanona. Se enfrió a 0 °C una solución agitada de 1-(4-benciloxi-3-metoxifenil)etanona (51,3 g, 200 mmol) en diclorometano (750 mL). Se añadió ácido nítrico (90 %, 14 mL, 300 mmol) gota a gota a la solución enfriada durante 20 min. A continuación, se añadió ácido sulfúrico (96,2 %, 16,3 mL, 300 mmol) gota a gota durante 40 min a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido nítrico adicional (9,4 mL, 200 mmol) durante 20 min. La mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 200 mL), y bicarbonato de sodio saturado (4 x 200 mL, o hasta pH neutro). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La mezcla cruda se recrystalizó a partir de DMF para producir 1-(4-benciloxi-5-metoxi-2-nitrofenil)etanona (36 g, 60 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ7.65 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

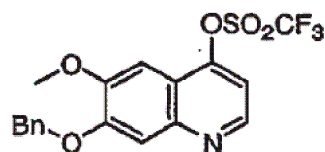
[0376] 1-(2-Amino-4-benciloxi-5-metoxifenil)etanona. Se calentó a reflujo durante toda la noche una mezcla de polvo de hierro (27 g, 0,48 g átomos), formiato de amonio (31 g, 500 mmol), 1-(4-benciloxi-5-metoxi-2-nitrofenil)etanona (36 g, 120 mmol), tolueno (500 mL) y agua (500 mL). La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir 1-(2-amino-4-benciloxi-5-metoxifenil)etanona (29,3 g, 90 %). ¹H RMN (CDCl₃): δ7.41-7.30 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.16 (br s, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). LC/MS (M+H = 272).

[0377] 7-Benciloxi-6-metoxiquinolín-4-ol. Se añadió epóxido de sodio (74,8 g, 1,1 mol) a una solución de 1-(2-amino-4-benciloxi-5-metoxifenil)etanona (29,3 g, 108 mmol) en DME (700 mL) y se agitó durante 30 min. Se añadió formiato de etilo (44 mL, 540 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche (en caso de una reacción incompleta, se puede añadir epóxido de sodio adicional y la reacción se puede seguir mediante LC/MS). Después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con agua (40 mL) y se acidificó hasta pH neutro con HCl 1M. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para producir 7-benciloxi-6-metoxiquinolín-4-ol (22 g, 72%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ10.7 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49-7.46 (t, 1H), 7.43-7.41 (br d, 2H), 7.37-7.33 (t, 2H), 7.30-7.28 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.21-6.19 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). LC/MS (M+H = 282).

[0378] 7-Benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinolona. Se añadió oxiclورو de fósforo (300 mL) a 7-benciloxi-6-metoxiquinolín-4-ol (40 g, 140 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se vertió con cuidado en una mezcla de hielo y carbonato de sodio. La solución se ajustó a pH 8 con la adición de bicarbonato de sodio sólido y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secó para producir 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinolona como un sólido marrón pálido (40,2 g, 95%). ¹HRMN(400 MHz, d₆-DMSO): δ8.61 (s, 1H), 7.57-7.37 (m, 8H), 5.32 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, d₆-DMSO): δ152.4, 151.5, 148.5, 146.2, 139.6, 137.0, 129.2, 128.8, 121.7, 120.4, 110.1, 101.9, 70.8, 56.5; IR (cm⁻¹): 2359, 2341, 1506, 1456, 1435, 1252, 1227, 1146, 999, 845, 752, 698, 667; LC/MS (M+H = 300).

Ejemplo 33

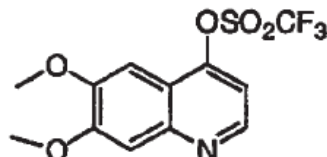
[0379]



[0380] Éster 7-benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-ílico del ácido trifluorometanosulfónico. A un RBF de 2L seco que contenía 7-benciloxi-6-metoxiquinolin-4-ol (75,3 g, 267 mmol) se añadió DCM (1 L), 4-dimetilaminopiridina (3,28 g, 26,8 mmol) y 2,6-lutidina (62 mL, 534 mmol). La mezcla se enfrió hasta -20°C mediante adición controlada de hielo seco a un baño de acetona. Se añadió gota a gota cloruro de trifluorometansulfonilo (37 mL, 350 mmol) a la solución enfriada con agitación magnética durante 25 minutos. Después de completar la adición, la mezcla se agitó en un baño durante 20 minutos, a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas. Mediante LCMS se indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se colocó bajo un vacío elevado para eliminar la 2,6-lutidina residual. A los sólidos marrones resultantes se añadió metanol (3,5 L). La emulsión resultante se agitó con un agitador magnético durante 30 min antes de añadir agua (1,5 L). Los sólidos se aislaron mediante filtración, seguido de un lavado con agua. El sólido resultante se secó bajo un vacío elevado durante toda la noche produciendo el éster 7-benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-ílico del ácido trifluorometansulfónico como un sólido marrón claro (92,2 g, 83,8%). ¹H RMN (400MHz, DMSO, d6): δ 8.82 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.97 (s, 3H). LCMS: M+H = 414.

Ejemplo 34

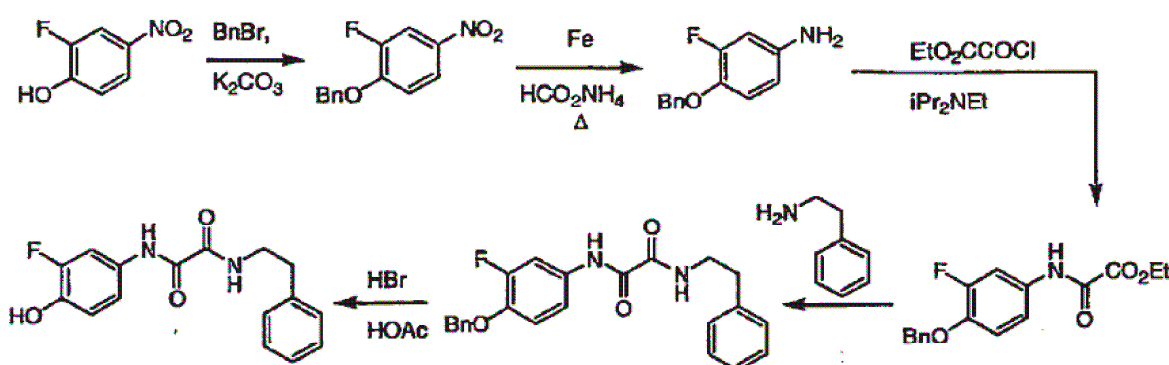
[0381]



[0382] Éster 6-7-dimetoxiquinolin-4-ílico del ácido trifluorometansulfónico a partir de 6,7-Dimetoxi-quinolin-9-ol. A un REF de 1 L seco que contenía 6,7-dimetoxi-quinolin-4-ol (20,9 g, 102 mmol), que se puede preparar según el procedimiento de Riegel, B. (*J. Amer. Chem. Soc* 1946, 68, 1264), se añadió DCM (500 mL), 4-dimetilaminopiridina (1,24 g, 10 mmol) y 2,6-lutidina (24 mL, 204 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota a la solución cloruro de trifluorometansulfonilo (14 mL, 132 mmol). Después de completar la adición, la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 a 3 horas. Mediante LC/MS se indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se colocó bajo vacío elevado para eliminar la 2,6-lutidina residual. A los sólidos marrones resultantes se añadió metanol (250 mL). La emulsión resultante se agitó durante 30 min antes de añadir agua (1 L). Los sólidos se aislaron mediante filtración, seguido de un lavado con agua. El sólido resultante se secó bajo vacío elevado durante toda la noche produciendo el éster 6,7-dimetoxi-quinolin-4-ílico del ácido trifluorometansulfónico como un sólido marrón claro (27 g, 80%). ¹H RMN (400MHz, DMSO, d6): δ 8.82 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 3.97 (d, 6H). LC/MS: M+H = 338.

Ejemplo 35

[0383]



[0384] 1-Benciloxi-2-fluoro-4-nitrobenzono. Se calentó a 40°C durante toda la noche una solución de 2-fluoro-4-nitrofenol (50,0 g, 318 mmol), bromuro de bencilo (42 mL, 350 mmol) y carbonato de potasio (66,0 g, 478 mmol) en DMF (200 mL). La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y el sólido resultante se filtró. Este material se lavó con agua y se secó para producir 1-benciloxi-2-fluoro-4-nitrobenzono (75,0 g, 95 %). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.19-8.11 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 6H), 5.36 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, d_6 -DMSO): δ 152.8, 152.4, 149.9, 140.9, 136.1, 129.3, 129.1, 128.7, 122.0, 115.2, 112.8, 112.6, 71.6; IR (cm $^{-1}$): 1499, 1346, 1279, 1211, 1142, 1072, 986, 885, 812, 789, 754, 742, 700, 648, 577.

[0385] 4-Benciloxi-3-fluoroanilina. Se calentó a reflujo durante toda la noche una mezcla de polvo de hierro (45,2 g, 0,809 g átomos), formiato de amonio (53,6 g, 0,850 mol), 1-benciloxi-2-fluoro-4-nitrobenzono (50,0 g, 0,200 mol), tolueno (400 mL) y agua (400 mL). La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo caliente. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 4-benciloxi-3-fluoroanilina (44 g, 100 %). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.43-7.26 (m, 5H), 6.90 (dd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.99 (br s, 2H), 4.98 (s, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, d_6 -DMSO): δ 171.1, 155.1, 152.7, 144.9, 138.0, 137.2, 129.6, 129.0, 128.5, 118.9, 110.0, 102.9, 72.5; IR (cm $^{-1}$): 1510, 1454, 1277, 1215, 1126, 1007, 957, 843, 800, 789, 739, 694, 604; LC/MS (M+H = 218).

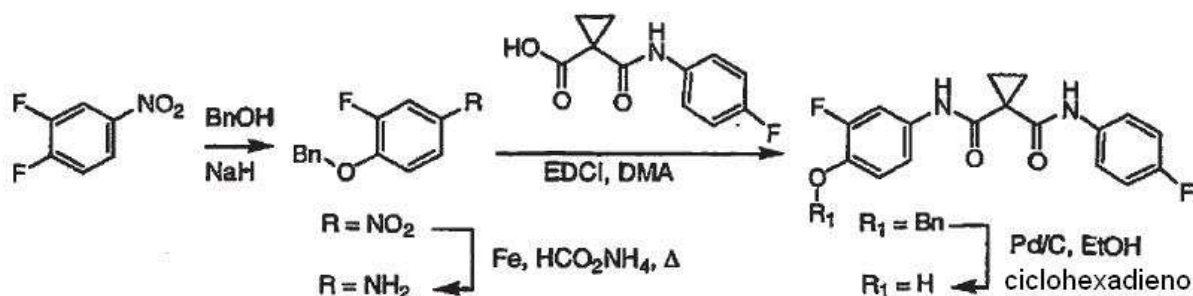
[0386] [(4-benciloxi-3-fluorofenil)amino](oxo)acetato de etilo. Se añadió cloruro de etil oxalilo (44 mL, 390 mmol) a una solución de 4-benciloxi-3-fluoroanilina (44 g, 180 mmol) en diisopropiletilamina (69 mL, 400 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir [(4-benciloxi-3-fluorofenil)amino](oxo) acetato de etilo (58,4 g, 100 %). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.87 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 4.31 (q, 2H), 1.31 (t, 3H); IR (cm $^{-1}$): 1732, 1705, 1558, 1541, 1508, 1456, 1273, 1186, 1167, 1101, 999, 858, 741, 694; LC/MS (M+H = 318).

[0387] N-(4-Benciloxi-3-fluorofenil)-N'-(2-feniletíl)etandiamida. Se añadió fenetilamina (33 mL, 520 mmol) a [(4-benciloxi-3-fluorofenil)amino](oxo)acetato de etilo (81 g, 260 mmol) y la mezcla se sonicó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para producir N-(4-benciloxi-3-fluorofenil)-N'-(2-feniletíl)etandiamida (100 g, 99 %). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.72 (br s, 1H), 9.05 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.46-7.19 (m, 8H), 5.16 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.83 (m, 2H); IR (cm $^{-1}$): 2980, 2883, 1653, 1522, 1506, 1441, 1385, 1221, 1122, 951, 808, 746, 696, 584; LC/MS (M+H = 393).

[0388] N-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-N'-(2-feniletíl)etandiamida. Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche una mezcla de N-(4-benciloxi-3-fluorofenil)-N'-(2-feniletíl)etandiamida (40 g, 100 mmol) y ácido bromhídrico al 38% en ácido acético (250 mL). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para producir N-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-(2-feniletíl)etandiamida como un sólido ligeramente amarillo (30.6 g, 99 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.60 (s, 1H), 9.02 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32-7.20 (m, 3H), 6.91 (t, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.81 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, d_6 -DMSO): δ 160.5, 158.8, 152.0, 149.6, 142.2, 139.8, 130.3, 129.3, 129.0, 126.8, 118.1, 117.4, 109.6, 109.3; IR (cm $^{-1}$): 3279, 1653, 1518, 1456, 1279, 1190, 742, 696, 584; LC/MS (M+H = 303).

Ejemplo 36

[0389]



[0390] 1-Benciloxi-2-fluoro-4-nitro-benceno. A una emulsión de hidruro sódico (dispersión del 60% es aceite, 693 mmol, 27,7 g) y dimetilacetamida (600 ml) se añadió alcohol bencilico (462 mmol, 48 ml) gota a gota con agitación bajo N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se enfrió hasta 0°C. Se añadió a la solución enfriada de 3,4-difluoronitrobenceno (508 mmol, 56,2 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio (800 ml) y se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con agua. El sólido se agitó en acetato de etilo (500 mL), y se filtró para producir 54g de producto. El filtrado de acetato de etilo, después de concentrarse al vacío, se trituró con dietil éter (500 mL), se sonicó durante 2 horas, y se filtró para producir otros 30 g de producto. La capa de éter se concentró y se purificó en columna utilizando EtOAc al 5%/hexanos como eluyente para producir 15 g adicionales de producto. El rendimiento total de 1-benciloxi-2-fluoro-4-nitrobenceno fue de 95 g (83%). (Nota: el producto contiene aproximadamente un 5% de 3,4-Bis-benciloxi-nitrobenceno, que se puede transportar a la siguiente etapa sin purificación adicional.) ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 8.04, 8.00 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 5H), 7.08 (t, 1H), 5.26 (s, 2H).

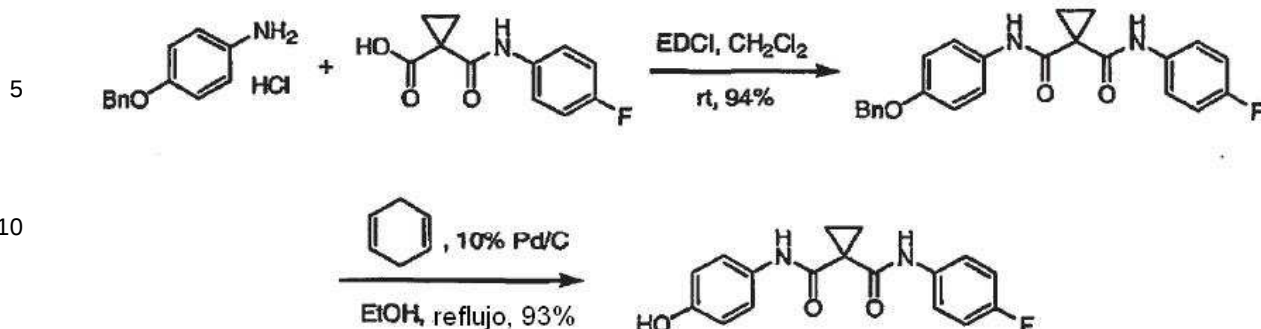
[0391] 4-Benciloxi-3-fluoro-fenilamina. Se calentó a reflujo con agitación durante toda la noche una mezcla de 1-benciloxi-2-fluoro-4-nitrobenceno (44 g, 178 mmol), tolueno (400 ml), formiato de amonio (35 g), hierro (30 g), y agua (400 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (400ml). La fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 4-benciloxi-3-fluoro-fenilamina como un aceite (33.7 g, 87%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.29 (m, 5H), 6.79 (t, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.50 (s, 2H). LC/MS: (M+I) 218.

[0392] (4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-amida (4-fluoro-fenil)-amida de ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico. A una mezcla agitada de 4-benciloxi-3-fluoro-fenilamina (155,3 mmol, 33,7 g), ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropancarboxílico (170,8 mmol, 38,13 g) y diclorometano anhidro (600 ml) se añadió EDCI (233,9 mmol, 44,7 g) en partes. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (400 ml) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se secó al aire para producir la primera precipitación de producto. El filtrado bifásico se separó, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se recibió en DCM (100 ml), se agitó durante 15 minutos, y se filtró para producir una segunda precipitación de producto. El rendimiento combinado de (4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico fueron 64,5 g (98%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 8.92 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.50-7.32 (m, 8H), 7.06-7.02 (m, 3H), 6.97-6.92 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 1.65 (s, 4H). LC/MS: (M+1) 423.

[0393] (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-amida (4-fluorofenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico. Se puso a reflujo durante 2 horas una mezcla de (4-benciloxi-3-fluorofenil)-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (152,8 mmol, 64,5), etanol (800 ml), ciclohexadieno (764 mmol, 71 ml), y Pd/C al 10% (2 g). La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró y se agitó en EtOAc/éter al 10% (350 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con éter para producir un primer precipitado del producto. El filtrado se concentró y se agitó en DCM (150 ml) para producir otro precipitado, que a continuación se filtró para producir un segundo precipitado de producto. El rendimiento combinado de (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-amida (4-fluorofenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico fue de 43 g (85%) con el 95% de pureza mediante HPLC (UV a 254 nm). ¹H RMN (400MHz, DMSO-D₆): δ 10.07 (br s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 9.64 (br s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.89-6.84 (t, 1H), 1.43 (s, 4H). LC/MS: (M+1) 333.

Ejemplo 37

[0394]

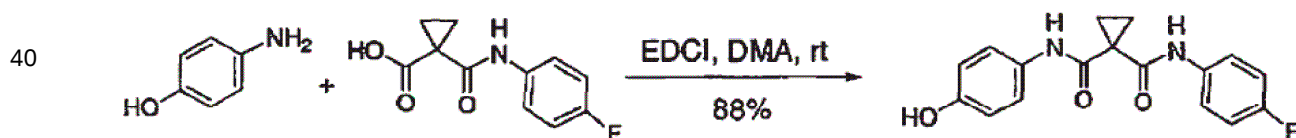


15 **[0395]** (4-benciloxi-fenil)-amida (4-fluorofenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico. A una suspensión de 0°C de clorhidrato de 4-benciloxianilina (47,0 g, 200 mmol) y ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxílico (49,1 g, 220 mmol) en CH₂Cl₂ (400 mL) se añadió EDCI (38,2 g, 200 mmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2-4 h hasta completar la reacción. Se extrajo el CH₂Cl₂ a presión reducida. Se añadieron H₂O (300 mL) y MeOH (200 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la filtración y el lavado con H₂O, el sólido se transfirió a otro matraz que contenía 300 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó durante otros 30 min. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó durante toda la noche en un liofilizador, produciendo (4-benciloxi-fenil)-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (75,8 g, 95% de rendimiento) como un sólido blanquecino.

25 **[0396]** (4-fluoro-fenil)-amida (4-hidroxi-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico. A una mezcla en reflujo de (4-benciloxifenil)-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (46 g, 113 mmol), Pd/C al 10% (2 g) en EtOH (400 mL) se añadió gota a gota 1,4-ciclohexadieno (62,7 mL, 678 mmol). La agitación continuó durante 2-5 h hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite, y se lavó con EtOH. A continuación, la solución se concentró a presión reducida. Al matraz que contenía el producto crudo se añadió CHCl₃ (200 mL). La suspensión resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. El sólido se filtró, y se secó en el aire para producir (4-fluoro-fenil)-amida (4-hidroxifenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (34,4 g, 95% de rendimiento).

Ejemplo 38

35 **[0397]**



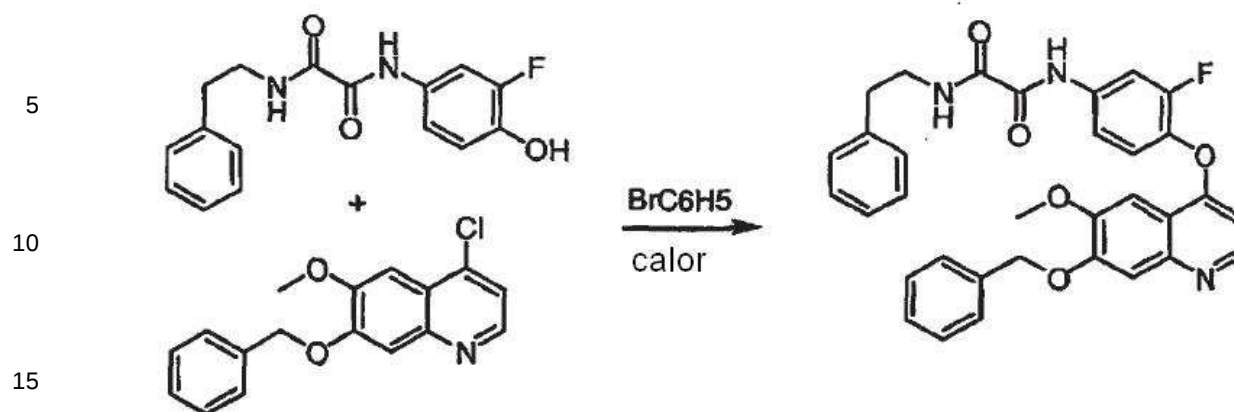
45 **[0398]** Síntesis alternativa de (4-fluoro-fenil)-amida (4-hidroxi-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico. A una solución de 4-aminofenol (2,93 g, 26,9 mmol) y ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxílico (5,00 g, 22,4 mmol) en DMA (30 mL) se añadió EDCI (5,15 g, 26,9 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que se completó la reacción (~ 3 h). Con agitación vigorosa, la mezcla de reacción se vertió a continuación en un matraz que contenía una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 mL). La agitación continuó durante 1 h. La suspensión resultante se filtró a continuación. El sólido se lavó con agua (50 mL), cloroformo (50 mL) y se secó al vacío, produciendo ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxílico (6,22 g, 88% de rendimiento) como un polvo (>95% pureza mediante HPLC y ¹H RMN).

Ejemplo 39

55 **[0399]**

60

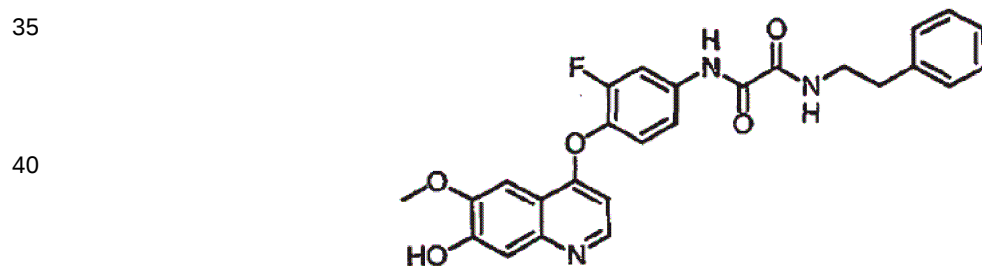
65



[0400] *N*-{4-[(7-benciloxi-6-metoxiquinolin-4-il)oxi]-3-fluorofenil}-*N'*-(2-feniletil)etandiamida. Se calentó a reflujo durante 6 horas una mezcla de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinolína (30 g, 100 mmol), *N*-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-*N'*-(2-feniletil)etandiamida (32 g, 106 mmol), DMAP (125 g, 1,02 mol) y bromobenceno (500 mL). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo el bromobenceno a presión reducida. Se añadió metanol (500 mL) al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con metanol y se secó para producir *N*-{4-[(7-benciloxi-6-metoxiquinolin-4-il)oxi]-3-fluorofenil}-*N'*-(2-feniletil) etandiamida (34 g, 61 %). ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ11.05 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.56-6.36 (m, 13H), 6.46 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 2.86 (t, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, *d*₆-DMSO): δ160.5, 160.2, 159.9, 159.5, 155.2, 152.7, 152.2, 150.3, 149.6, 146.9, 139.7, 137.4, 137.3, 137.2, 137.1, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 126.9, 124.8, 117.9, 115.3, 109.9, 102.8, 99.8, 70.6, 56.5, 41.3, 35.2; IR (cm⁻¹): 1657, 1510, 1481, 1433, 1416, 1352, 1310, 1252, 1215, 1609, 986, 891, 868, 850, 742, 696; LC/MS (M+H = 566).

30 Ejemplo 40

[0401]

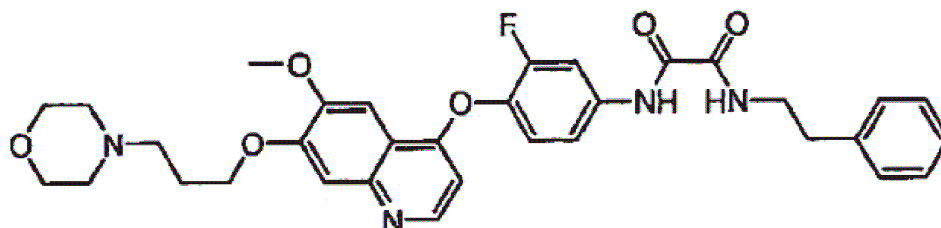


[0402] *N*-{3-Fluoro-4-[(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-il)-oxi]fenil}-*N'*-(2-feniletil)etandiamida. A una solución de *N*-{4-[(7-benciloxi-6-metoxiquinolin-4-il)oxi]-3-fluorofenil}-*N'*-(2-feniletil)etandiamida (32 g, 56 mmol) en metanol (200 mL), DMF (100 mL), diclorometano (100 mL), acetato de etilo (100 mL) y ácido acético (5 mL) se añadió hidróxido de paladio (4,2 g) y la mezcla se agitó en un hidrogenador Parr bajo una presión de hidrógeno de 45 psi durante 4 h. La suspensión resultante se filtró a través de celite y el residuo sólido se lavó con diclorometano (2 L) y acetona (2 L) en ebullición. Los filtrados combinados se evaporaron para producir *N*-{3-fluoro-4-[(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-il)oxi]fenil}-*N'*-(2-feniletil)etandiamida como un sólido blanquecino (25,6 g, 95 %). ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ11.06 (s, 1H), 10.25 (br s, 1H), 9.12 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.50-7.44 (m, 2m, 7.31-7.23 (m, 6H), 6.39 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.50 (m, 2H); IR (cm⁻¹): 1666, 1624, 1585, 1520, 1481, 1427, 1377, 1256, 1211, 1194, 1022, 880, 850, 839, 802, 750, 700; LC/MS (M+H = 476).

Ejemplo 41

[0403]

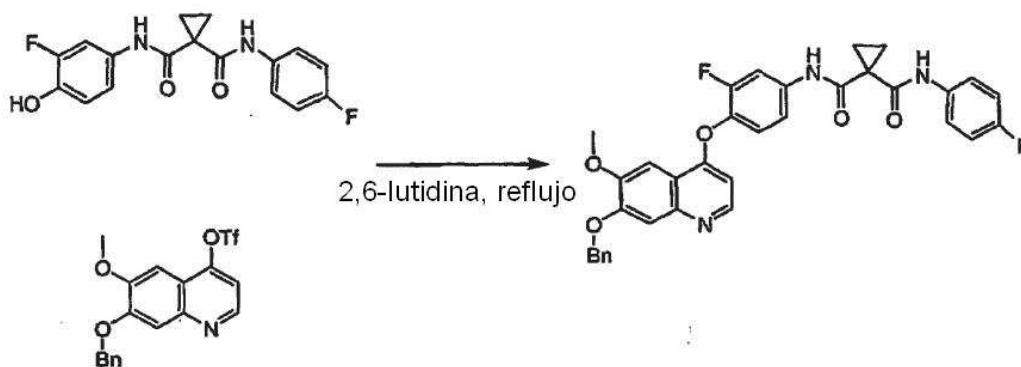
65



[0404] *N*-(3-Fluoro-4-([6-metoxi-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-*N'*-(2-feniletetil)etandiamida. Se calentó a 80°C durante toda la noche una solución de *N*-(3-fluoro-4-[(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-il]oxi)fenil)-*N'*-(2-feniletetil)etandiamida (25,6 g, 54 mmol), clorhidrato de *N*-(3-cloropropil)morfolina (11,7 g, 592 mmol) y carbonato de potasio (16,6 g, 120 mmol) en DMF (300 mL). Tras el enfriamiento, se extrajo la mayor parte del DMF (250 mL) en un rotavapor, se añadió LiCl acuoso al 5% (300 mL) y la mezcla se sonicó a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se suspendió en HCl 1 N y se lavó con acetato de etilo (2 x 300 mL). La solución se ajustó a pH 14 utilizando hidróxido de sodio 2N y posteriormente se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir *N*-(3-fluoro-4-([6-metoxi-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)-*N'*-(2-feniletetil)etandiamida como un sólido amarillo (24 g, 74 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.37 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.34-7.20 (m, 6H), 6.39 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.71 (m, 4H), 3.65 (q, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.56 (br s, 4H), 2.13 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, d₆-DMSO): 8160.1, 160.0, 159.5, 155.2, 152.7, 152.6, 150.2, 149.5, 147.1, 139.7, 137.3, 137.1, 129.3, 129.1, 126.9, 124.8, 117.9, 115.1, 109.2, 102.7, 99.6, 67.4, 66.9, 56.5, 55.5, 54.1, 41.3, 35.2, 26.4; IR (cm⁻¹): 1655, 1506, 1483, 1431, 1350, 1302, 1248, 1221, 1176, 1119, 864, 843, 804, 741, 700; LC/MS (M+H = 603).

Ejemplo 42

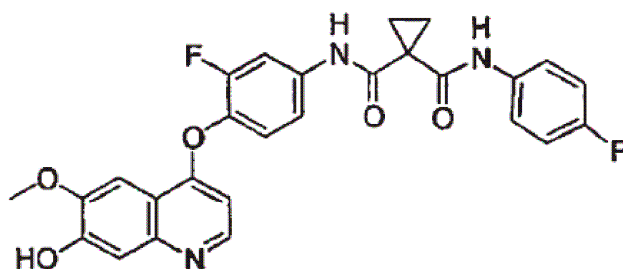
[0405]



[0406] [4-(7-benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico. A un matraz que contenía (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (2,25 g, 6,7 mmol) y éster 7-benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-ilico del ácido trifluorometansulfónico (1,87 g, 4,5 mmol) se añadió 2,6-lutidina pura (9 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (143°C) con agitación vigorosa. El progreso de la reacción se siguió mediante LC-MS. Se extrajo la 2,6-lutidina a presión reducida cuando se completó la reacción (aproximadamente 6 h). El residuo se trató con carbón (1,5 g) en EtOAc (50 mL) en reflujo durante 15 min, y se filtró a través de celite. El volumen del filtrado se redujo hasta aproximadamente 20 mL y se añadió 20 mL de HCl 1 N. El producto crudo precipitó como una sal de HCl, la cual se filtró y se lavó con EtOAc y H₂O (pureza del 88% mediante HPLC analítica). La sal de HCl se liberó de base con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La purificación adicional mediante cromatografía en columna (hexanos:EtOAc = 1:4) produjo la [4-(7-benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico como un sólido blanquecino (1,3 g, 48% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO, d₆): 10.41 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.54 (m, 5H), 7.41 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.48 (m, 4H). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 596.2, hallado 596.3.

Ejemplo 43

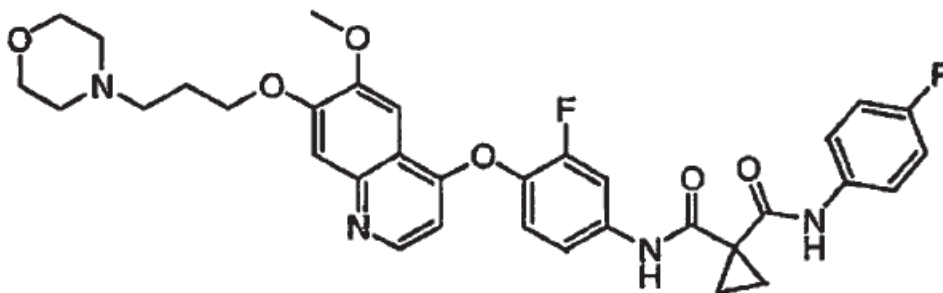
[0407]



[0408] [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico. A una solución de la [4-(7-benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (22,4 g, 37,6 mmol) en EtOH (340 mL) se añadió 1,4-ciclohexadieno (35 mL, 376 mmol) y Pd/C al 10% (2,08 g). La mezcla de reacción se calentó a 65°C con agitación durante 3 h (Precaución: se libera gas H₂ de la reacción). A continuación, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se filtró a través de celite, seguido de un lavado con MeOH. A continuación, la solución se concentró a presión reducida. El residuo amarillo se recibió en EtOAc (1 L). La solución de EtOAc se lavó con agua (1 vez), solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 veces), se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. Se obtuvo [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluorofenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico como un sólido amarillo (17,3 g, 91,1% de rendimiento), que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, d₆): 10.39 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.47 (m, 4H). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 506,2, hallado 506,3. Anal. HPLC: 99,4% puro.

Ejemplo 44

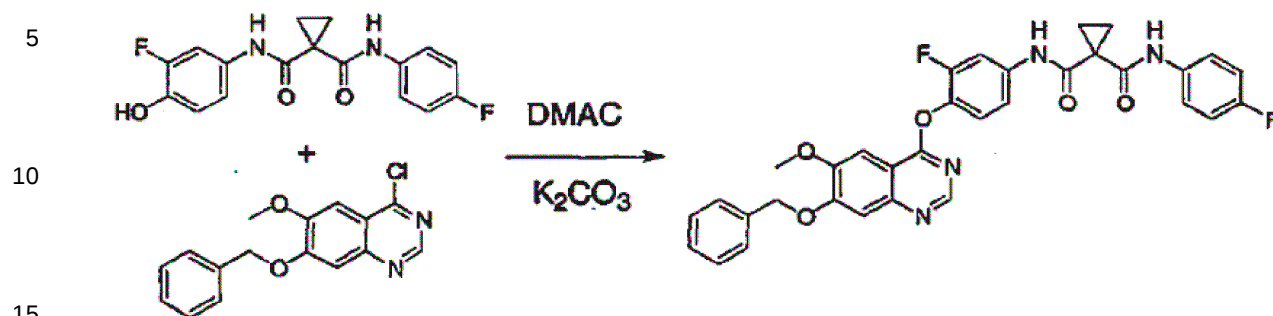
[0409]



[0410] N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida. A una emulsión agitada mecánicamente de [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (16,6 g, 32,8 mmol) y carbonato de potasio (13,6 g, 98,6 mmol) en DMF (250 mL) se añadió clorhidrato de 4-(3-cloropropil)-morfolina (13, 7,92 g, 39,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 5 horas (hasta que se consumió completamente el fenol). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, a continuación vertió en agua (900 mL), seguido de extracción con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con LiCl al 5% (aq.) (3 veces) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 vez) seguido de secado sobre MgSO₄ y concentración *in vacuo*. El crudo (18,8g) obtenido como un sólido marrón se purificó posteriormente mediante cromatografía "flash" [gel de sílice, sistema de gradientes de 4 etapas: 1) EtOAc; 2) EtOAc:MeOH:7N NH₃/MeOH (95:5:0,5); 3) DCM:MeOH:7N NH₃/MeOH (95:5:0,5); 4) DCM:MeOH: 7N NH₃/MeOH (93:8:1)], produciendo N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida como un sólido blanquecino (15,0 g, 72% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10.41 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 2.47 (t, 2H), 2.39 (br, s, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.48 (m, 4H). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 633,3, hallado 633,0.

Ejemplo 45

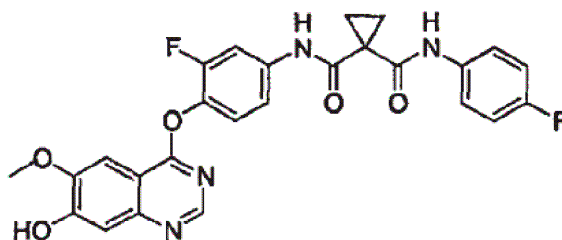
[0411]



[0412] [4-(7-benzyloxy-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico. Se calentó a 50°C con agitación durante 16h una mezcla de 7-benzyloxy-4-cloro-6-metoxi-quinazolina (5 g, 16,67 mmol), (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)amida (4-fluoro-fenil)-amida de ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (8,3 g, 25 mmol), carbonato de potasio (125 mmol, 17,25 g), y dimetilacetamida (125 ml). La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (600 ml) y se agitó durante 30 minutos, y se filtró. El sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (1 vez), solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se concentró. El crudo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetona al 30% en hexanos para producir [4-(7-benzyloxy-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (7,5 g, 76%). ¹H RMN (CDCl₃): 8.64 (1H, br. s), 8.55 (1H, s), 8.33 (1H, br. s), 7.74-7.71 (1H, dd), 7.54 (1H, s), 7.48-7.33 (8H, m), 7.31-7.24 (2H, m), 7.06-7.02 (2H, m), 5.32 (2H, s), 4.06 (3H, s), 1.77-1.74 (2H m), 1.63-1.61 (2H, m).

Ejemplo 46

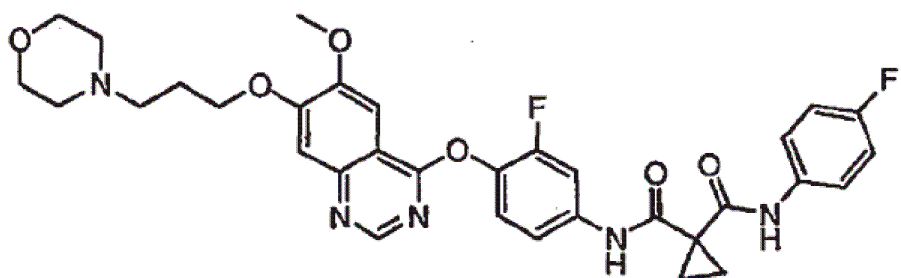
[0413]



[0414] [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico. A una mezcla de [4-(7-benzyloxy-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (7,5 g, 12,6 mmol), ácido acético (varias gotas), diclorometano (50 ml) y metanol (100 ml) se añadió Pd/C al 10% (700 mg). La mezcla se agitó en gas hidrógeno (40 psi) hasta completar la reacción (aproximadamente 4 horas). La solución se filtró a través de celite y se concentró para producir un producto crudo como un sólido. El producto crudo se trituró con éter, y se filtró. La torta del filtrado se secó *in vacuo* para producir [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (6,1 g, 95% de rendimiento). ¹H RMN (dmsó-d₆): 10.86 (1H, br. s), 10.34 (1H, br. s), 10.04 (1H, br. s), 8.46 (1H, s), 7.84-7.80 (1H, dd), 7.66-7.62 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.47-7.45 (1H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.18-7.13 (2H, t), 3.98 (3H, s), 1.46 (4H, s).

Ejemplo 47

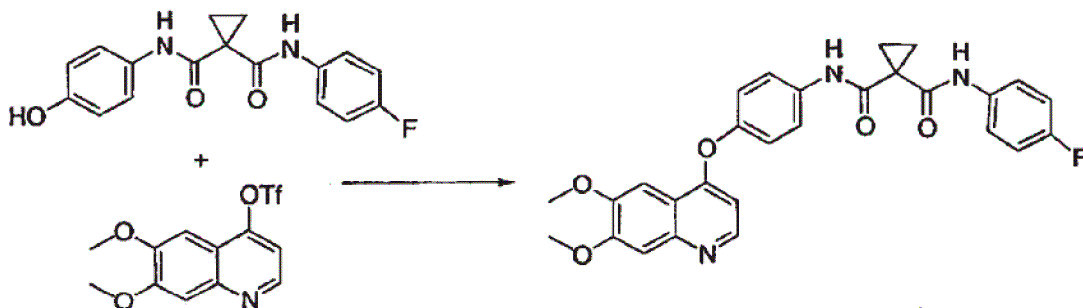
[0415]



[0416] N-[3-Fluoro-4-(4{6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida. A una mezcla de [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (1,5 g, 2,96 mmol), 4-(3-hidroxipropil)morfolina (0,623 ml, 4,5 mmol), trifenilfosfina (1,18 g, 4,5 mmol), y diclorometano (50 mL) se añadió diisopropilazodicarboxiato (0,886 mL, 4,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se controló mediante LCMS. Después de la extracción del disolvente, la mezcla cruda se separó mediante cromatografía en columna "flash" (sílice), eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para producir N-[3-fluoro-4-(4{6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida (890 mg, 47% de rendimiento). ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.36 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.18 (t, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.61 (m, 6H), 2.40 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.47 (m, 4H). LC/MS Calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 634.2, hallado 634.3.

Ejemplo 48

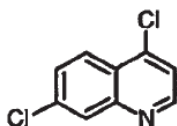
[0417]



[0418] N-(4-{[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida. A una solución de (4-fluoro-fenil)-amida (4-hidroxi-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (6,98 g, 22,2 mmol) en 2,6-lutidina anhidra (50 mL) se añadió el éster 6,7-dimetoxi-quinolin-4-ílico del ácido trifluorometansulfónico (5 g, 14,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 165°C en un tubo a presión sellado con agitación durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío elevado para extraer completamente la lutidina. El material sólido resultante se disolvió en DCM (250 mL), y se lavó varias veces con hidróxido de sodio 1 N para eliminar el exceso de fenol. La mezcla cruda se cargó en una columna "flash" de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 75%/hexanos, produciendo N-(4-{[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida (3,2 g, 44%). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 10.2 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 4.0 (d, 6H), 1.5 (s, 4H). LC/MS: $\text{M}+\text{H} = 502$.

Ejemplo 49

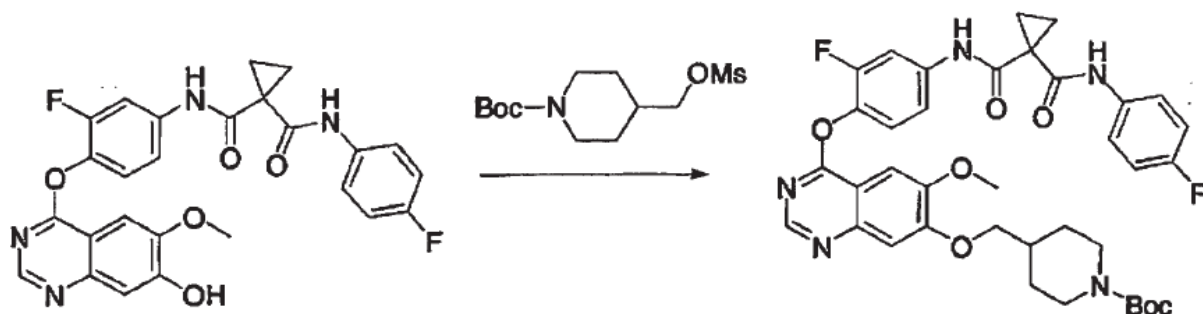
[0419]



[0420] 4,7-Dicloroquinolina. Se añadió oxiclورو de fósforo (4 mL, 429 mmol) a 7-cloro-4-hidroxiquinolina (2,86g, 15,9 mmol) en un matraz de base redonda equipado con un condensador de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío hasta un aceite espeso, a continuación se vertió sobre hielo troceado. La solución resultante se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ (aq). La emulsión se filtró y se lavó con agua. Los sólidos se secaron al vacío produciendo 4,7-dicloroquinolina como un sólido blanco (2,79 g, 88,5% de rendimiento).

Ejemplo 50

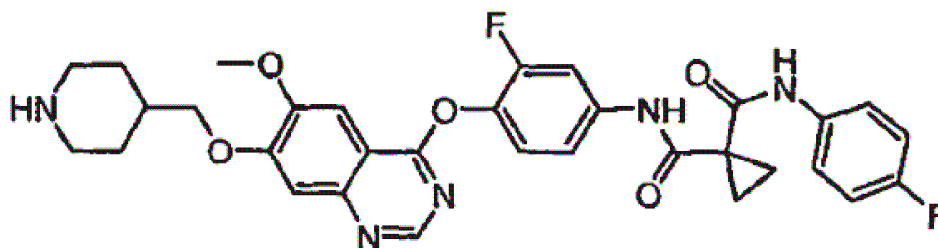
[0421]



[0422] Éster tert-butílico del ácido 4-[4-(2-Fluoro-4-[[1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanecarbonil]-amino]-fenoxi)-6-metoxi-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-carboxílico. Se combinaron en DMF (5 ml) [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (325 mg, 0,64 mmol), éster tert-butílico del ácido 4-metansulfoniloximetil-piperidin-1-carboxílico (193 mg, 0,66 mmol), K₂CO₃ (181 mg, 1,31 mmol) y se calentaron a 80°C durante toda la noche. La reacción no se completó y se añadieron más éster tert-butílico del ácido 4-metansulfoniloximetilpiperidin-1-carboxílico (90 mg, 0,31 mmol) y K₂CO₃ (90 mg, 0,65 mmol) y se continuó el calentamiento a 80°C durante otra noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O (3 veces), NaCl saturado (1 vez), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía "flash" (1:1 hexanos:EtOAc, seguido de 1:3 hexanos:EtOAc) para producir éster tert-butílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-[[1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanecarbonil]-amino]-fenoxi)-6-metoxi-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico (273 mg, 60%). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 704.3, hallado 704.4.

Ejemplos 51

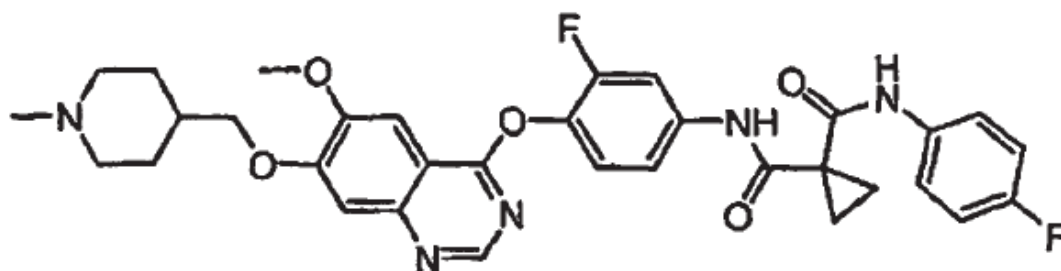
[0423]



[0424] {3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico, sal de TFA. Se disolvió el éster tert-butílico del ácido 4-[4-(2-Fluoro-4-[[1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanecarbonil]-amino]-fenoxi)-6-metoxi-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico (273 mg, 0,39 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) a los que se añadió TFA (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite resultante se trituró con Et₂O. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con Et₂O y se secaron bajo vacío elevado para producir la {3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico, sal de TFA (222 mg, 80%). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 604.2, hallado 604.3.

Ejemplo 52

[0425]



[0426] N-{3-Fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)-metil]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida. Se combinaron la {3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolin-4-iloxi]-fenil}-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico, sal de TFA (222 mg, 0,31 mmol), H₂O (3 ml), formaldehído al 37% en H₂O (0,18 ml) y ácido acético (27 gotas) en acetonitrilo (9 ml) a los que se añadieron lentamente triacetoxiborohidruro (561 mg, 2,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas, a continuación se diluyó con NaOH 1 N y H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Las extracciones combinadas de CH₂Cl₂ se lavaron con NaCl saturada (1 vez), se secaron (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en un mínimo de dioxano:EtOAc 1:1 a los que se añadió HCl 4M en dioxano (1-2 ml). Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con EtOAc y se secaron bajo vacío para producir N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(1-metilopipendin-4-il)metil]oxi]quinazolin-4-il)oxi] fenil}-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida, como sal de HCl (167 mg, 83%). ¹H RMN (400MHz,DMSO-d₆): δ10.40 (s, 1H), 10.17 (br s, 1H) 10.07 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 4.12 (2, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.73 (d, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.47 (m, 4H). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 618.2, hallado 618.3.

Síntesis de Bíclico con puentes

[0427] A continuación, se describe la síntesis de biciclos con puentes con grupo salientes unidos para utilizar como, por ejemplo, agentes alquilantes. En el contexto de esta descripción, estos agentes alquilantes se utilizan, por ejemplo, para alquilar la quinazolina o quinolinas en los oxígenos 6 ó 7 para obtener compuestos de la descripción. La descripción no se limita a la química de la alquilación para unir dichos biciclos con puentes, sino que la descripción anterior pretende sólo ser ilustrativa de un aspecto de la descripción.

Ejemplo 53

[0428] 1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-5-O-(metilsulfonil)-D- glucitol. A una solución de 1,4:3,6-dianhidro-2-O- metil-D-glucitol (1,19 g, 7,4 mmol) en diclorometano se añadió piridina (1 mL, 12,36 mmol) seguido de cloruro de metansulfonilo (0,69 mL, 8,92 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. Se extrajo el disolvente y el residuo amorfo se separó con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuosa 0,1 M. La fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo adicional y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración seguido de secado al vacío produjeron 1,4:3,6-dianhidro-2-O-metil-5-O-(metilsulfonil)-D-glucitol (1,67 g, 94% de rendimiento) como un aceite incoloro. GC/MS calculado par C₈H₁₄SO₆: 238 (M⁺).

Ejemplo 54

[0429] 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(fenilcarbonoil)-D- fructosa etilenglicol acetal: Se puso a reflujo durante 90 min utilizando un aparato Dean-Stark Trap una solución de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(fenilcarbonil)-D-fructosa (2,00 g, 8,06 mmol), etilenglicol (5,00 g, 80,6 mmol), y ácido *p*-toluensulfónico (1,53g, 8,06 mmol) en benceno (100 mL). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 mL), a continuación una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración, concentración cromatografía en columna en sílice (1:1 hexano/acetato de etilo) produjeron 1,44 g (61% de rendimiento) de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(fenilcarbonil)-D-fructosa etilenglicol acetal como un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): 8.08 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 5.38 (dd, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.21-4.02 (m, 7H), 3.86 (d, 1H), 3.75 (d, 1H).

Ejemplo 55

[0430] 1,4:3,6-dianhidro-D-fructosa etilenglicol acetal: A una solución de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(fenilcarbonil)-D-fructosa etilenglicol acetal (1,44 g, 4,93 mmol) en metanol (40 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso al 50% (0,38 g, 4.75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La neutralización con HCl 1 M,

seguido de la concentración y cromatografía en columna en sílice (1:2 hexano/acetato de etilo) produjeron 0,74g (80% de rendimiento) de 1,4:3,6-dianhidro-D-fructosa etilenglicol acetal como un sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3): 4.60 (t, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.05-3.98 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (dd, 1H), 2.65 (d, 1H).

[0431] 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(metilsulfonil)-D-fructosa etilenglicol acetal: A una solución de 1,4:3,6-dianhidro-D-fructosa etilenglicol acetal (0,74 g, 3,93 mmol) y trietilamina (1,20 g, 11,86 mmol) en diclorometano (40 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,90 g, 7,88 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 13 horas. Se añadió diclorometano (50 mL), y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 mL), agua (30 mL), y solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 mL), a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración proporcionaron 1,02 g (97%) de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(metilsulfonil)-D-fructosa etilenglicol acetal como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3): 5.08 (m, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.93 (dd, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.13 (s, 3H).

Ejemplo 56

[0432] 1,4:3,6-dianhidro-2-metiliden-D-arabino-hexitol: A una solución de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-5-O-(fenilcarbonil)-D-arabino-hexitol (329 mg, 1,34 mmol) en metanol (10 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso al 50% (95 mg, 1,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La neutralización con cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano, seguido de la concentración y cromatografía en columna en sílice (1:1 hexano/acetato de etilo) proporcionaron 141 mg (74%) de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-D-arabino-hexitol como un sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3): 5.37 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 2.70 (d, 1H).

[0433] 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-5-O-(metilsulfonil)-D-arabino-hexitol: A una solución de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-D-arabino-hexitol (135 mg, 0,95 mmol) y trietilamina (288 mg, 2,85 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (222 mg, 1,94 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió diclorometano (50 mL) y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (2 x 25 mL), agua (25 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 mL), a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración produjeron 213 mg (72%) de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-metiliden-5-O-(metilsulfonil)-D-arabino-hexitol como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3): 5.40 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.14 (s, 3H).

Ejemplo 57

[0434] 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-(fenilcarbonil)-L-arabino-hex-1-enitol: A una mezcla de 1,4:3,6-dianhidro-5-O-(fenilcarbonil)-(D)-glicitol (4,32g, 17,3 mmol), trietilamina (4,91 mL, 35,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,63 g, 5,2 mmol) en diclorometano (50 mL) a -10° hasta -15° , se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (3,48 mL, 20,7 mmol) gota a gota durante diez minutos y la mezclas resultante se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla se vertió en 100 mL de hielo-agua y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación se filtraron y se concentraron. El triflato crudo se suspendió en tolueno (50 mL) seguido de la adición de 1,8-diazabicyclo[4,5,0]undec-7-ene (5,25 mL, 34,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se separó, a continuación la parte acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). La parte orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, 5-20% acetato de etilo-hexano) para producir 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-(fenilcarbonil)-L-arabino-hex-1-enitol, como un sólido blanco, 3,10g, 77% de rendimiento. ^1H RMN (400MHz; CDCl_3): 8.08-8.06 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 6.62-6.61 (d, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 5.13-5.10 (m, 2H), 4.18-4.14 (tr, 1H), 3.61-3.56 (tr, 1H).

Ejemplo 58

[0435] 3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranósido de metilo: A una solución de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-(fenilcarbonil)-L-arabino-hex-1-enitol (1,00 g, 4,3 mmol) en metanol (17 mL) a -4°C se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (85%, 1,35 g, 8,6 mmol), y la mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, 25-60% acetato de etilo-hexano) para producir 3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranósido de metilo como un sólido blanco, 1,03g, 83% de rendimiento. ^1H RMN (400MHz; CDCl_3): 8.11-8.08 (d, 2H), 7.61-7.56 (tr, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 5.24-5.17 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.57-4.56 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.22-4.18 (dd, 1H), 4.08-4.04 (dd, 1H), 3.36 (s, 3H).

[0436] 3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranósido de metilo: Se calentó a 60°C durante 1 hora una mezcla de 3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranósido de metilo (1,03g, 3,7 mmol), óxido de plata (I)

(0,85 g, 3,7 mmol) y yoduro de metilo (0,34 mL, 5,5 mmol) en DMF (2 mL). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se filtró sobre celite, se adsorbió en gel de sílice (10 g) y se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, acetato de etilo 5-30%-hexano) para producir 3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranósido de metilo como un aceite incoloro, 0,82 g, 76% de rendimiento. ^1H RMN(400MHz; CDCl_3): 8.11-8.09 (d, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 5.24-5.20 (m, 1H), 5.18-5.09 (tr, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.61-4.60 (d, 1H), 4.21-4.17 (tr, 1H), 4.08-4.03 (tr, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

[0437] 3,6-anhidro-2-O-metil- α -D-idofuranósido de metilo: Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución de 3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranósido de metilo (820 mg, 3,1 mmol) y hidróxido de sodio al 50% (248 mg, 3,1 mmol) en metanol (10 mL). El material se adsorbió en gel de sílice (5g) y se pasó a través de una columna corta (acetato de etilo al 15% en hexanos hasta metanol al 5% en acetato de etilo) para producir 3,6-anhidro-2-O-metil- α -D-idofuranósido de metilo como un aceite incoloro, 420 mg, 85% de rendimiento. ^1H RMN (400MHz; CDCl_3): 5.04 (s, 1H), 5.84-5.81 (tr, 1H), 4.44-4.42 (tr, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.75-2.72 (d, 1H).

[0438] 3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(metilosulfonil)- α - L- glucofuranósido de metilo: Se disolvió 3,6-anhidro-2-O-metil- α -D-idofuranósido de metilo (420 mg, 2,6 mmol) en diclorometano (10 mL) y piridina (0,36 mL, 3,7 mmol) a 0°C. Se añadió cloruro de metansulfonilo (0,14 mL, 3,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir 3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(metilosulfonil)- α -L-glucofuranósido de metilo como un aceite incoloro, 669 mg, 95% de rendimiento, que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 59

[0439] 3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)- α - L- glucofuranosa: Se calentó a 60°C una mezcla de tetróxido de osmio (4% en agua, 0,25 mL, 0,03 mmol) y N-metilmorfolina (505 mg, 4,3 mmol) en 3 mL de acetona al 50% en agua. Se añadió durante 3 horas una solución de 1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-(fenilcarbonil)-L-arabino-hex-1-enitol (2,00 g, 8,6 mmol) en 6 mL de acetona al 50% en agua. Durante este tiempo, se añadió una cantidad adicional de N-metilmorfolina (1,01g, 8,6 mmol) en pequeñas proporciones periódicamente. Tras completar el proceso de adición, la reacción se agitó durante otra hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla cruda se aplicó a una columna de gel de sílice y "flash" (0-6% de metanol en acetato de etilo:hexano 1:1) para producir 3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranosa como un sólido blanco, 1,5 g, 65% de rendimiento. ^1H RMN (400MHz; $\text{DMSO}-d_6$): 8.01-7.95, (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 5.18-5.11 (m, 2H), 4.85-4.81 (m, 1H, m), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 1H).

[0440] 3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)- α - L- glucofuranósido: Se añadió 3,6-Anhidro-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranosa (576 mg, 2,2 mmol) a una mezcla de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%, 346 mg, 8,7 mmol) y yoduro de metilo (0,54 mL, 8,7 mmol) en 5 mL de DMF a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se desactivó con agua (5 mL). La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La parte orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, acetato de etilo al 5-20% en hexano) para producir 3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranósido como un sólido blanco, 270 mg, 42% de rendimiento. ^1H RMN (400MBz; CDCl_3): 8.09-8.07 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.48-7.27 (m, 2H), 5.25-5.22 (m, 1H), 5.07-5.06 (d, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.85-3.83 (tr, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

[0441] 3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(metilosulfonil)- α - L- glucofuranósido de metilo: Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución de 3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranósido de metilo (230 mg, 0,92 mmol) e hidróxido de sodio al 50% (74 mg, 0,92 mmol) en metanol (5 mL). La mezcla se adsorbió en gel de sílice (2 g) y se pasó a través de una columna corta (acetato de etilo al 15% en hexanos hasta metanol al 5% en acetato de etilo) para producir un aceite incoloro que se utilizó directamente en la siguiente etapa, 140 mg, 0,72 mmol, 95% de rendimiento. El alcohol se disolvió en diclorometano (5 mL) y se añadió piridina (121 mL, 1,03 mmol) a 0°C. Se añadió cloruro de metansulfonilo (27 μL , 0,88 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir 3,6-anhidro-2-O-metil-5-O-(metilosulfonil)- α -L-glucofuranósido de metilo como un aceite incoloro, 190 mg, 96% de rendimiento.

Ejemplo 60

[0442] 3,6-Anhidro-1,2-O-(1-metiletiliden)-5-O-fenilcarbonil)- α -L-glucofuranosa: Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de 3,6-anhidro-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranosa (1,00 g), 2,2-dimetoxipropano (0,63 mL), ácido p-

toluensulfónico (20 mg) y benceno (10 mL). La mezcla de reacción se enfrió, a continuación se adsorbió en gel de sílice (10 g) y se purificó mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, acetato de etilo al 5-35% en hexanos) para producir 3,6-anhidro-1,2-O-(1-metiletiliden)-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranosa como un aceite incoloro, 0,85g, 74% de rendimiento. ^1H RMN (400MHz; CDCl_3): 8.08-8.06 (d, 2H), 7.59-7.56 (tr, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 5.99-5.98 (d, 1H), 5.35-5.31 (tr, 1H), 5.10-5.08 (d, 1H), 4.66-4.65 (d, 1H), 4.61-4.60 (d, 1H), 4.2_{0.4}.16 (dd, 1H), 3.91-3.74 (tr, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

[0443] 3,6-Anhidro-1,2-O-(1-metiletiliden)-5-O-(metilosulfonil)- α -L-glucofuranosa: Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución de 3,6-anhidro-1,2-O-(1-metiletiliden)-5-O-(fenilcarbonil)- α -L-glucofuranosa (850 mg) e hidróxido de sodio al 50% (111 mg) en metanol (10 mL). A continuación, la mezcla se adsorbió en gel de sílice (5g) y se pasó a través de una columna corta (acetato de etilo al 15% en hexanos hasta metanol al 5% en acetato de etilo) y el intermedio alcohol, 390 mg, 70% de rendimiento, se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa. El alcohol se disolvió en diclorometano (10 mL) y piridina (0,32 mL) a 0°C. Se añadió cloruro de metansulfonilo (0,12 mL) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir 3,6-anhidro-1,2-O-(1-metiletiliden)-5-O-(metilosulfonil)- α -L-glucofuranosa como un aceite incoloro, 485 mg, 90% de rendimiento, que se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 61

[0444] (3S,8aS)-3-(Clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina: Se añadió (S)-(+)-Prolinol (6,00 g, 59,3 mmol) a epíclorohidrina (47 mL, 600 mmol) a 0°C. La solución se agitó a 40°C durante 0,5 h y a continuación se concentró al vacío. El aceite residual se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido sulfúrico concentrado (18 mL) gota a gota con agitación. La mezcla se calentó a 170-180°C durante 1,5 h, se vertió en hielo (300 mL) y a continuación se basificó con carbonato de sodio hasta pH ~8. La mezcla se separó con acetato de etilo/hexanos y se filtró. El filtrado se separó y la parte acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo para producto menos polar y a continuación metanol al 30% en acetato de etilo). (3S,8aS)-3-(Clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina (producto menos polar) (1,87 g, 10,7 mmol, 18% de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 4.06 (dd, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.36 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 3H), 1.9_{0.1}.68 (m, 3H), 1.39-1.24 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOCl}$: 176 (MH⁺). (3R,8aS)-3-(Clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina (1.54 g, 8.77 mmol, 15% de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 3.94-3.77 (m, 4H), 3.55 (dd, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.45 (dd, 1H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.88-1.64 (m, 3H), 1.49-1.38 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOCl}$: 176 (MH⁺).

[0445] Utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo por materiales de partida alternativos se prepararon los siguientes:

[0446] (3R,8aR)-3-(Clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 4.05 (dd, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 2H), 3.35 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 3H), 1.89-1.67 (m, 3H), 1.39-1.25 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOCl}$: 176 (MH⁺).

[0447] (3S,8aR)-3-(Clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 3.93-3.77 (m, 4H), 3.55 (dd, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.45 (dd, 1H), 2.3_{0.2}.15 (m, 2H), 1.88-1.64 (m, 3H), 1.49-1.37 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOCl}$: 176 (MH⁺).

Ejemplos 62

[0448] Acetato de (3S,8aS)-Hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetilo: Se agitaron en dimetilformamida (25 mL) a 140°C durante 20 h (3S,8aS)-3-(Clorometil)hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazina (2,30 g, 13,1 mmol) y acetato de potasio (12,8 g, 131 mmol). La mezcla se separó entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se lavó dos veces con agua, a continuación con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir acetato de (3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetilo como un aceite marrón (2,53 g, 12,7 mmol, 97% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 4.14-4.02 (m, 3H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.09 (dt, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.21-2.00 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.9_{0.1}.67 (m, 3H), 1.39-1.24 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 200 (MH⁺).

[0449] (3S,8aS)-Hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetanol: Se trató acetato de (3S,8aS)-Hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetilo (2,36 g, 11,9 mmol) con metóxido de sodio (solución al 25% en peso en metanol; 2,7 mL) durante 0,5 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (3 mL, 12,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y a continuación se concentró al vacío para producir una suspensión que se diluyó con diclorometano, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir (3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetanol como un aceite marrón (1,93 g, >100% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 4.05 (dd, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.39-3.34

(m, 1H), 3.10 (dt, 1H), 3.0₀₋₂.95 (m, 1H), 2.24-1.98 (m, 4H), 1.97-1.70 (m, 3H), 1.44-1.28 (m, 1H); MS (EI) para C₈H₁₅NO₂: 158 (MH⁺).

[0450] (3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetilometansulfonato: Se disolvió (3S,8aS)-Hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-ilmetanol (1,00 g, 6,37 mmol) en diclorometano (10 mL) y se añadió trietilamina (2,4 mL, 17,3 mmol) a 0°C seguido de una adición gota a gota de cloruro de metansulfonilo (0,93 mL, 12,0 mmol). La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,25 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se separó entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La parte orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La parte acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir metansulfonato de (3S, 8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetilo como un aceite de naranja-marrón (1,20 g, 5,1 mmol, 80% de rendimiento). MS (EI) para C₉H₁₇NO₄S: 236 (MH⁺).

Ejemplo 63

[0451] Octahidro-2H-quinolizin- 3- ilmetanol: Se añadió gota a gota octahidro-2H-quinolizin-3-carboxiato de etilo (2,35 g, 11,1 mmol) a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en tetrahydrofurano, 33 mL, 33 mmol) en tetrahydrofurano (50 mL) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente acetato de etilo (6 mL), seguido de agua (1,25 mL), una solución acuosa al 15% de hidróxido de sodio (5 mL) y agua (1,25 mL). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con éter. El filtrado se concentró al vacío y se secó rigurosamente para producir octahidro-2H-quinolizin-3-ilmetanol como un aceite amarillo (1,66 g, 9,82 mmol, 88% de rendimiento). MS (EI) para C₁₀H₁₉NO: 170 (MH⁺).

[0452] Metansulfonato de octahidro-2H-quinolizin-3-ilmetilo: Se disolvió octahidro-2H-quinolizin-3-ilmetanol (600 mg, 3,55 mmol) en diclorometano (8 mL) y se añadió trietilamina (1,5 mL, 10,8 mmol) a 0°C seguido de la adición gota a gota de cloruro de metansulfonilo (0,56 mL, 7,16 mmol). La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,25 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se separó entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir metansulfonato de octahidro-2H-quinolizin-3-ilmetilo como un aceite naranja (796 mg, 3,22 mmol, 91% de rendimiento). MS (EI) para C₁₁H₂₁NO₃S: 248 (MH⁺).

Ejemplo 64

[0453] (3S,8aS)-3-(Hidroximetil)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona: Se añadió una solución de 1-[(2S)-3-hidroxi-2-([(fenilmetil)oxi]carbonil)amino]propil]-L-prolinato de metilo (3,50 g, 10,4 mmol) en metanol a paladio sobre carbono al 5% (50% en peso en agua) en metanol y se trató con hidrógeno a 40 psi durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se llevó a reflujo brevemente y a continuación se enfrió y se concentró al vacío para producir (3S,8aS)-3-(hidroximetil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona como un sólido incoloro (1,50 g, 8,83 mmol, 85% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.28-7.22 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.31 (t, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.92 (dt, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.02-1.73 (m, 3H); MS (EI) para C₈H₁₄N₂O₂: 171 (MH⁺).

[0454] (3S,8aS)-3-([(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona: A una solución de (3S,8aS)-3-(hidroximetil) hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (1,49 g, 8,82 mmol) en dimetilformamida (20 mL) se añadió trietilamina (2,45 mL, 17,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (90 mg, 0,882 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de tert-butildimetilsililo (2,66 g, 17,6 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se separó entre acetato de etilo y agua. La parte acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir un sólido marrón pálido que se trituró con acetato de etilo para producir (3S,8aS)-3-([(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi)metil) hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona como un sólido blanquecino (1,74 g, 5,84 mmol, 66% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.09-5.90 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.25 (t, 1H), 3.10 (ddd, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.93-1.74 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); MS (EI) para C₁₄H₂₈N₂O₂Si: 285 (MH⁺).

[0455] (3S,8aS)-3-([(1,1-Dimetil)(dimetil)silil]oxi)metil)-2-metilhexahidro pirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona: Se añadió a una suspensión enfriada en hielo una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en peso en aceite; 213 mg, 5,32 mmol) en dimetilformamida (8 mL) (3S,8aS)-3-([(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi) metil)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona (1,51g, 5,32 mmol) en dimetilformamida (8 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,25 h y a continuación se añadió gota a gota yodometano (0,332 mL, 5,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y a continuación se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se separó entre acetato de etilo y agua. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir (3S,8aS)-3-([(1,1-

dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]metil)-2-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona como un aceite amarillo (1,552 g, 5,21 mmol) que se disolvió en tetrahidrofuran (20 mL) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en tetrahidrofuran; 10,4 mL, 10,4 mmol) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 10% en diclorometano) para producir (3S,8aS)-3-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona como un aceite amarillo (496 mg, 2,70 mmol), 51% de rendimiento a partir de (3S,8aS)-3-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi] metil)hexahidropirrol [1,2-a]pirazin-1(2H)-ona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3.98-3.93 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H). 3.09-3.03 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.93 (dd, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.83-1.64 (m, 1H); MS (EI) para C₉H₁₆N₂O₂: 185 (MH⁺).

Ejemplo 65

[0456] 1,2-Didesoxi-1-[(2S)-2-(metoxicarbonil)-1-pirrolidinil]-2-[(fenilmetoxi) carbonil]amino]-D-glicerohexitol: A una solución de 2-desoxi-2-[(fenilmetiloxi) carbonil]amino]-D-glicero-hexopiranos (5,0 g, 0,016 mol) en metanol (500 mL) se añadió clorhidrato del éster metílico de L-prolina (2,8 g, 0,022 mol) y cianoborohidruro de sodio (3,4 g, 0,054 mol). La solución se calentó hasta 64 °C durante 14 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 1,2-didesoxi-1-[(2S)-2-(metoxicarbonil)-1-pirrolidinil]-2-[(fenilmetoxi)carbonil] amino]-D-glicero-hexitol (6,81 g, 100%) como un aceite claro e incoloro. MS (EI) para C₂₀H₃₁N₂O₈: 427 (MH⁺). (1,98 g, 0,052 mol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se separó con diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 5% en diclorometano) para producir 1-[(2S)-3-hidroxi-2-(((fenilmetil)oxi] carbonil]amino)propil]-L-prolinato de metilo (4,9 g, 92%) como un sólido blanco. MS (EI) para C₁₇H₂₅N₂O₅: 337 (MH⁺).

Ejemplo 66

[0457] 1-[(2S)-3-[(metilsulfonil)oxi]-2-(((fenilmetil)oxi]carbonil]amino) propil]-L-prolinato de metilo: Se disolvió 1-[(2S)-3-hidroxi-2-(((fenilmetil)oxi]carbonil]amino) propil]-L-prolinato de metilo (200 mg, 0,594 mmol) en diclorometano (5 mL) seguido de la adición de 4-(dimetilamino)piridina (3,6 mg, 0,039 mmol) y trietilamina (0,125 mL, 0,891 mmol) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,060 mL, 0,773 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se separó entre diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 1-[(2S)-3-[(metilosulfonil)oxi]-2-(((fenilmetil)oxi]carbonil]amino) propil]-L-prolinato de metilo (246 mg, 100%) como un aceite claro e incoloro. MS (EI) para C₁₈H₂₇N₂O₇S: 415 (MH⁺).

Ejemplo 67

[0458] (3aR,6aS)-5-(hidroximetil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxi]ato de 1,1-dimetiletilo: Bajo una atmósfera de nitrógeno, se diluyó el complejo de borano-tetrahidrofuran (1M en THF, 42 mL, 41,9 mmol) con tetrahidrofuran (42 mL) y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió 2,3-dimetil-2-butenol puro (5,0 mL, 41,9 mmol) se añadió en partes durante 0,25 h y la solución se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió lentamente una solución de (3aR,6aS)-5-metilidenhexahidrociclopenta [c]pirrol-2(1H)-carboxi]ato de 1,1-dimetiletilo (1,98 g, 8,88 mmol) en tetrahidrofuran (10 mL), y la solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 12 h. Después de enfriarse a 0 °C, se añadió lentamente hidróxido de sodio acuoso al 10% (17 mL, 41,7 mmol), seguido de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (13 mL, 128 mmol) y la solución se calentó hasta temperatura ambiente. El disolvente se extrajo al vacío y la solución se separó entre agua y dietil éter. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo posteriormente (3 x 50 mL de dietil éter). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2,04 (95%) de (3aR,6aS)-5-(hidroximetil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxi]ato de 1,1-dimetiletilo, que se utilizó sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.50 (amplio s, 1H), 3.66-3.46 (m, 3H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.37-2.18 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (amplio s, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H). 1.46 (s, 9H), 1.17 (m, 1H), 0.93 (m, 1H).

[0459] (3aR,6aS)-5-[(metilsulfonil)oxi]metil]hexahidrociclopenta [c]pirrol-2(1H)-carboxi]ato de 1,1-Dimetiletilo: Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,2 mL, 2,48 mmol) a una solución de (3aR,6aS)-5-(hidroximetil)hexahidro ciclopenta[c] pirrol-2(1H)-carboxi]ato de 1,1-dimetiletilo (0,40 g, 1,65 mmol) y trietilamina (0,69 mL, 4,95 mmol) en 20 mL de diclorometano a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, la mezcla de crudo resultante se diluyó con 100 mL acetato de etilo y se lavó con agua (30 mL), hidróxido de sodio acuoso 1 M, solución acuosa saturada de cloruro sódico, ácido clorhídrico acuoso 1M y de nuevo solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El (3aR,6aS)-5-[(metilsulfonil) oxil]metil]hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxi]ato de 1,1-dimetiletilo se utilizó sin purificación adicional. MS (EI) para C₁₄H₂₅NO₅S: 320 (MH⁺), 264 (M-tBu).

Ejemplo 68

[0460] (3*R*,6*aS*)-5-(hidroxi)-hexahidrociclopenta[*c*] pirrol-2(1*H*)-carboxi}ato de 1,1-dimetiletilo: Se añadió borohidruro sódico (0,15 g, 4,00 mmol), a una solución de (3*R*,6*aS*)-5-oxo-hexahidrociclopenta[*c*] pirrol-2(1*H*)-carboxi}ato de 1,1-dimetiletilo (0,45 g, 2,00 mmol) en 10 mL de metanol a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. El disolvente se evaporó, la mezcla de crudo se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (30 mL), ácido clorhídrico acuoso 1 M y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir (3*R*,6*aS*)-5-(hidroxi)-hexahidrociclopenta[*c*] pirrol-2(1*H*)-carboxi}ato de 1,1-dimetiletilo (0,44 g, 98%). ¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): 4.08 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (m, 2H). MS (EI) para C₁₂H₂₇NO₃: 228 (MH⁺).

[0461] (3*R*,6*aS*)-5-[(metilsulfonil)oxi]}hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxi}ato de 1,1-dimetiletilo: Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,18 mL, 2,33 mmol) a una solución de (3*R*,6*aS*)-5-(hidroxi)-hexahidrociclopenta[*c*] pirrol-2(1*H*)-carboxi}ato de 1,1-dimetiletilo (0,44 g, 1,94 mmol) y trietilamina (0,81 mL, 5,81 mmol) en 10 mL de diclorometano a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, la mezcla de crudo resultante se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (30 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico, ácido clorhídrico acuoso 1M y de nueva solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El crudo resultante de (3*R*,6*aS*)-5-[(metilsulfonil)oxi]}hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxi}ato de 1,1-dimetiletilo se utilizó sin purificación adicional. MS (EI) para C₁₃H₂₃NO₅S: 306 (MH⁺).

Ejemplo 69

[0462] 3-(Clorometil)hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazina: Se calentó a 40°C durante 3 h una solución de (3*R*)-morfolin-3-ilmetanol (4,21 g, 36,0 mmol) en 2-(clorometil)oxirano (28,2 mL, 0,360 mol) y a continuación la solución se concentró al vacío. El intermedio se enfrió en un baño de hielo y se trató con 30,0 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calentó a 170°C durante 2 h y a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo-agua y se añadió con cuidado bicarbonato de sodio sólido hasta que la solución era básica. Se añadió metanol al 10% en acetato de etilo y se filtró la mezcla básica. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa (3 x 100 mL de metanol al 10% en acetato de etilo). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna (SiO₂, hexanos:acetato de etilo 2:5) proporcionó 3-(clorometil) hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazina 2,44g (35%) como dos diastereómeros separados. (3*R*,9*aS*)-3-(clorometil) hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazina: (0,886 g, 13% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3.91 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.19 (t, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.40 (m, 2H); MS (EI) para C₈H₁₄NO₂Cl: 192 (MH⁺). (3*S*,9*aS*)-3-(clorometil)hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazina: (1,55 g, 22% de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3.85 (m, 2H), 3.73 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.29 (t, 1H), 3.18 (t, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.17 (t, 1H); MS (EI) para C₈H₁₄NO₂Cl: 192 (MH⁺).

[0463] Acetato de Hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo: Se agitó a 140°C durante 16 h una suspensión de (3*R*,9*aS*)-3-(clorometil) hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazina (1,97 g, 10,3 mmol) y acetato de potasio (10,1 g, 102 mmol) en DMF (20,0 mL), y a continuación a 150°C durante otras 12 h. La mezcla de reacción se separó entre agua (250 mL) y acetato de etilo (250 mL), la fase orgánica se lavó con cloruro de litio al 5% (2 x 100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (SiO₂, hexano:acetato de etilo 1:1, a continuación 100% acetato de etilo) produjo 0,92 g (42%) de acetato de hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo como un aceite amarillo. Los diferentes diastereómeros tal como se han descrito anteriormente se convirtieron en esta etapa para producir: acetato de (3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 4.18 (dd, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.22 (t, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), y acetato de (3*S*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo: ¹HRMN(400 MHz, CDCl₃): 4.09 (d, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 3H), 3.27 (t, 1H), 3.18 (t, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 2H), 2.16 (t, 1H), 2.10 (s, 3H).

[0464] Metansulfonato de (3*R*,9*aS*)-Hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo: A una solución de acetato de (3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo (0,922 g, 4,28 mmol) en metanol (14,0 mL) se añadieron 1,03 mL (4,50 mmol) de metóxido de sodio (25% en peso en metanol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 5 min., se añadieron 1,6 mL (6,43 mmol) de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano y se formó un precipitado rosa. La solución se concentró al vacío y el sólido rosa se recibió en 30,0 mL de diclorometano. Esta emulsión se enfrió en un baño de hielo y se añadió trietilamina (3,0 mL, 21,5 mmol), seguido de cloruro de metansulfonilo (0,37 mL, 4,71 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se separó entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado, a continuación se extrajo la fase acuosa (3 x 50 mL de diclorometano). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el crudo de metansulfonato de (3*R*,9*aS*)-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*][1,4]oxazin-3-ilmetilo que se llevó a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo 70

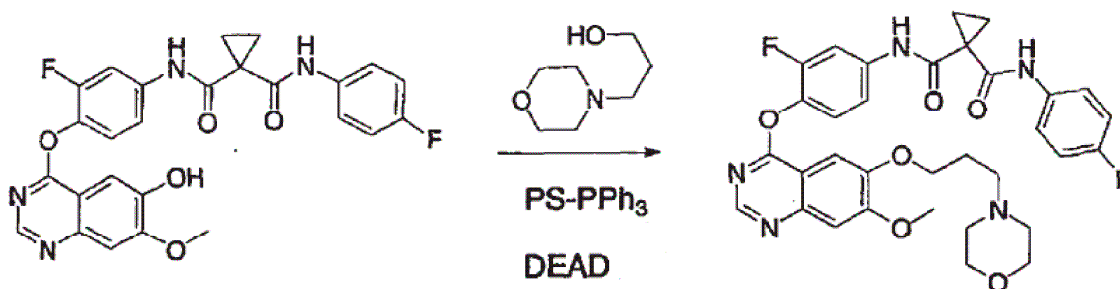
[0465] (8aR)-6-(Clorometil)tetrahidro-1H-[1,3]tiazol[4,3-c][1,4]oxazina: Se calentó bajo nitrógeno a 40°C durante 12 h una solución de (4R)-1,3-tiazolidin-4-ilmetanol (0,300 g, 2,52 mmol) en 2-(clorometil)oxirano (2,0 mL, 25,5 mmol). A continuación, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo el 2-(clorometil)oxirano al vacío. El intermedio crudo se enfrió en hielo, y se recibió en 2,0 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó hasta 200°C durante 0,5 h, a continuación se vertió con cuidado sobre hielo húmedo, que se dejó fundir. La solución acuosa se volvió básica con precaución utilizando bicarbonato de sodio sólido y la mezcla resultante se filtró utilizando agua y metanol al 10% en acetato de etilo como eluyente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con metanol al 10% en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para producir 11,6 mg (2,4% de rendimiento) de crudo de (8aR)-6-(clorometil)tetrahidro-1H-[1,3]tiazol[4,3-c][1,4]oxazina como una mezcla de diastereómeros que se llevaron directamente a la siguiente etapa.

Ejemplo 71

[0466] (3-endo)-3-{2-[(metilosulfonyl)oxi]etil}-8-azabicyclo[3.2.1] octano-8-carboxi}ato de 1,1-dimetiletilo: A una solución de (3-endo)-3-(2-hidroxietil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxi}ato de 1,1-dimetiletilo (30,3 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (4,0 mL), se añadió trietilamina (0,5 mL, 3,56 mmol) y la solución se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió lentamente cloruro de metansulfonylo (0,11 mL, 1,42 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1h. La mezcla de reacción se separó entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 35,1 mg (89%) de (3-endo)-3-{2-[(metilosulfonyl)oxi]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxi}ato de 1,1-dimetiletilo, que se llevó adelante para alquilación sin purificación.

Ejemplo 72

[0467]



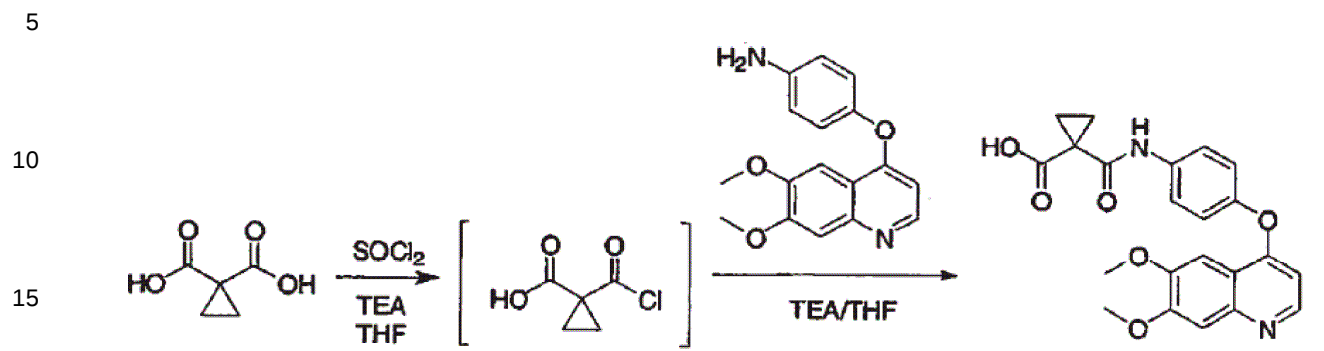
[0468] N-[3-Fluoro-4-[(7-(metiloxi)-6-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida: Se combinaron en CH₂Cl₂ (10 ml) el crudo de [3-fluoro-4-(6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (333mg, 0,66 mmol), resina PS-PPh₃, (carga = 2,33 mmol/g, 797mg, 1,86 mmol), 3-morfolin-4-il-propan-1-ol (0,26 ml, 1,88 mmol), y DEAD (0,31 ml, 1,91 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1-2 horas. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó perfectamente con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con H₂O (4x) y NaCl saturado (1 vez) y a continuación se extrajo con HCl 1 N (3 veces). Las extracciones de HCl 1 N combinadas se lavaron con EtOAc (2 veces). A continuación, la fase acuosa ácida se basificó con NaOH 1N y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las extracciones combinadas de EtOAc se lavaron con H₂O (1 vez), NaCl saturado (1 vez), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (NH₄OAc 25 mM/acetonitrilo) y las fracciones puras se liofilizaron para producir {3-fluoro-4-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (42,6 mg, 10%). ¹HRMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.37 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.16 (t, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.60 (m, 6H), 2.39 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.47 (m, 4H). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 634,2, hallado 634,1.

[0469] Utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo por materiales de partida alternativos se prepararon los siguientes:

[0470] N-[3-fluoro-4-[(7-(metiloxi)-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metilo]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 9.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.06 (t, 2H), 4.04 (d, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.98 (d, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12-2.1.95 (m, 5H), 1.76 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.57 (m, 2H).

Ejemplo 73

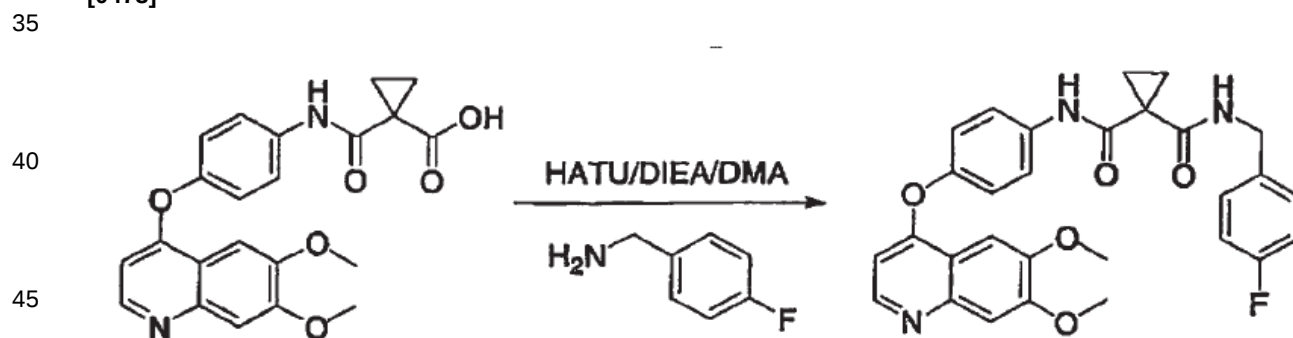
[0471]



[0472] Preparación de ácido 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico. Al ácido ciclopropil di-carboxílico (449 mg, 3,45 mmol) en THF (3,5 mL) se añadió TEA (485 mL, 3,45 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 40 minutos antes de añadir cloruro de tionilo (250 mL, 3,44 mmol). La reacción se controló mediante LCMS para la formación de monocloruro de ácido (se detuvo la muestra de reacción con MeOH y se buscó el correspondiente éster monometílico). Después de 3 horas agitando a temperatura ambiente, se añadió 4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilamina (1,02 g, 3,44 mmol) como un sólido, seguido de más THF (1,5 mL). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La emulsión espesa resultante se diluyó con EtOAc (10 mL) y se extrajo con NaOH 1N. La emulsión bifásica se filtró y la fase acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta pH = 6 y se filtró. Ambos sólidos se combinaron y se lavaron con EtOAc, a continuación se secaron bajo vacío. Se obtuvo el producto deseado, el ácido 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico (962 mg, 68,7% de rendimiento, 97% puro) como un sólido blanco. ¹H RMN (D₂O/NaOH): 7.97 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.76 (m, 4H), 6.08 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.15 (d, 4H).

Ejemplo 74

[0473]



[0474] 'N-(4-[[6,7-Bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[(4-fluorofenil)metil] ciclopropan-1,1-dicarboxamida. A una solución de ácido 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico (74,3 mg, 0,182 mmol), 4-fluoro bencilamina (25 mL, 0,219 mmol), DIEA (90.0 mL, 0,544 mmol) en DMA (1,0 mL) se añadió HATU (203 mg, 0,534 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadirla gota a gota a agua (10 mL) con agitación. La emulsión se sonicó, se filtró y los sólidos se lavaron con NaOH 1 N seguido de agua. Después de secar al aire, los sólidos se purificaron posteriormente mediante HPLC preparativa, produciendo 'N-(4-[[6,7-bis(metiloxy)quinolin-4-il] oxo]fenil)-N'-[(4-fluorofenil)metil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida (33 mg, 35% de rendimiento, 98% puro) como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO, d₆): 10.82 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.15 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.42 (s, 4H).

[0475] Los siguientes compuestos se prepararon, de manera similar a la anterior, a partir del acoplamiento de ácido 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilcarbamoyl]-ciclopropan carboxílico con una alquilamina o arilamina correspondiente.

[0476] N-(4-[[6,7-Bis(metiloxy)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[2-(piperidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida.

¹H RMN (DMSO-d₆): 10.62 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.13 (br., 2H), 1.42 (d, 4H).

5 **[0477]** N-(4-[[6,7-Bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[2-piperidin-1-ilmetil]fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida.

¹H RMN (DMSO-d₆): 10.78 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.01 (td, 1H), 6.35 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.17 (br., 4H), 1.49 (m, 4H), 1.41 (m, 4H), 1.32 (br., 2H).

10 **[0478]** N-(4-[[6,7-Bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[2-(pirrolidin-1-ilmetil]fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida.

¹H RMN (DMSO-d₆): 10.98 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.01 (td, 1H), 6.35 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.30 (br., 4H), 1.47 (br., 4H), 1.43 (m, 4H).

15 **[0479]** N-(4-[[6,7-Bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[3-(morfolin-4-ilmetil]fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida.

¹H RMN (DMSO-d₆): 10.12 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (t, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.34 (br., 4H), 1.48 (s, 4H).

20 **[0480]** N-(4-[[6,7-Bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[2-(morfolin-4-ilmetil]fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida.

¹H RMN (DMSO-d₆): 10.54 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.18-7.30 (m, 4H), 7.03 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.44 (br., 4H), 2.20 (br., 4H), 1.48 (d, 4H).

25 **[0481]** N-(4-[[6,7-Bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[3-(piperidin-1-ilmetil]fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida.

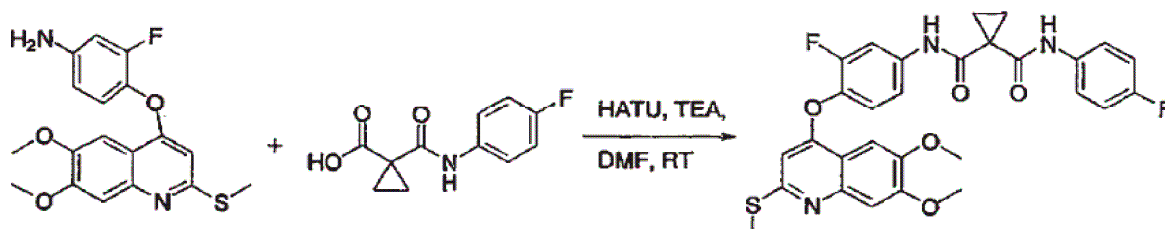
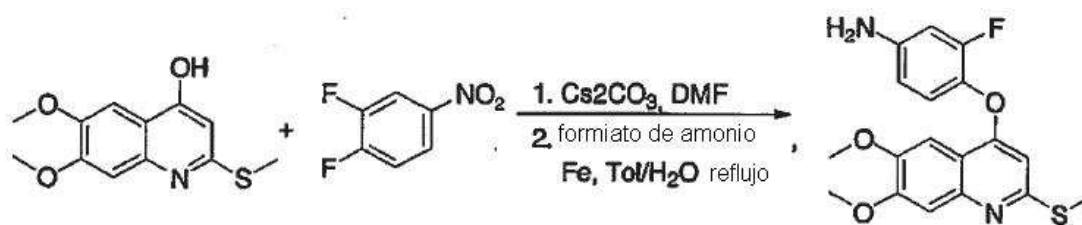
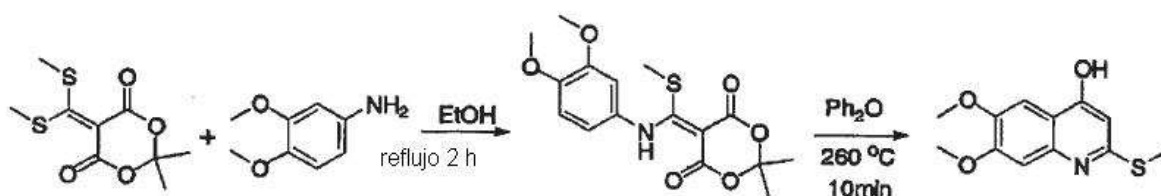
¹H RMN (DMSO-d₆): 10.0-10.2 (br., 2H), 8.46 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.31 (br., 4H), 1.48 (m, 8H), 1.39 (br., 2H).

[0482] N-(4-[[6,7-Bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[3-(pirrolidin-1-ilmetil]fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida.

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): 10.0-10.2 (br., 2H), 8.46 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.42 (br., 4H), 1.69 (br, 4H), 1.48 (s, 4H).

Ejemplo 75

[0483]



[0484] Síntesis de N-(4-[[6,7-bis(metilo)xi]-2-(metiltio)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida. Se pusieron a reflujo en EtOH (20 mL) durante 2 horas 5-(bis-metilsulfanil-metilen)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (3,5 g, 14 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (2,2 g, 14 mmol) disponibles comercialmente. El EtOH se extrajo a presión reducida y se añadió EtOAc al residuo. El producto se filtró y se lavó con EtOAc frío (3 veces). Se obtuvo la 5-[(3,4-dimetoxi-fenilamino)-metilsulfanil-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona como un sólido blanco (1,7 g, 47% de rendimiento) y se utilizó sin purificación adicional. LCMS: m/z 352 (M-H)-.

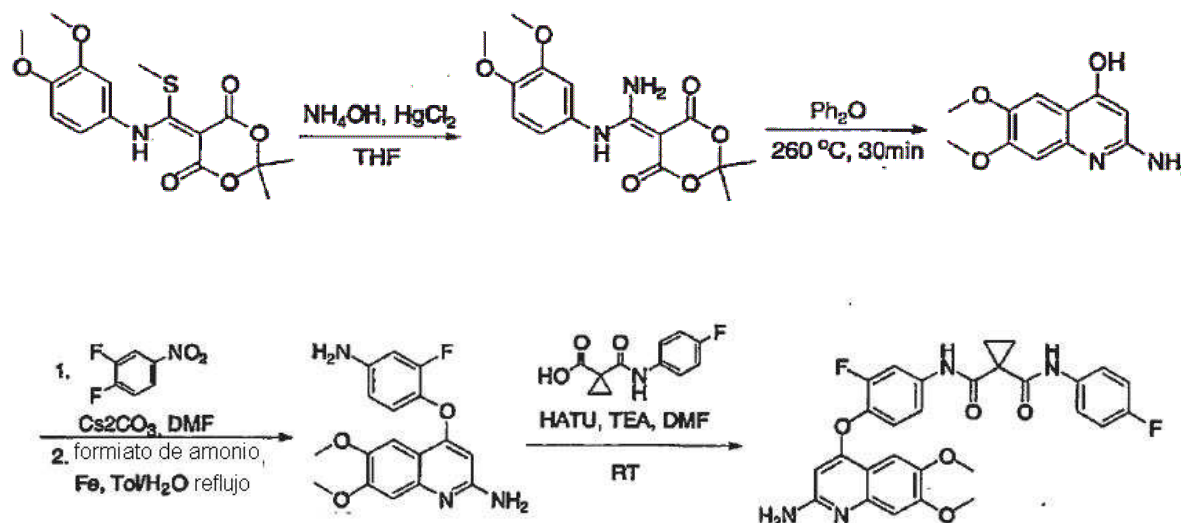
[0485] Se calentó a 260°C durante 10 minutos una mezcla de 5-[(3,4-dimetoxi-fenilamino)-metilsulfanil-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (1,7 g, 6,6 mmol) y difeniléter (3,5 g, 21 mmol). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió heptano. Se filtró el 6,7-Dimetoxi-2-metilsulfanil-quinolin-4-ol y se aisló como un sólido naranja y se utilizó sin purificación adicional (1,4 g, 83% de rendimiento). LCMS: m/z 352 (M+H)+.

[0486] Se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas una mezcla de 6,7-dimetoxi-2-metilsulfanil-quinolin-4-ol (1,0 g, 4,0 mmol), 3,4-difluoronitrobenceno (0,48 mL, 4,3 mmol), carbonato de cesio (2,6 g, 8,0 mmol), y DMF (15 mL), después de lo cual, la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con DCM, se lavó con LiCl (aq.) al 10%, agua, (1 vez) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 vez), seguido de secado sobre Na₂SO₄ y concentración *in vacuo*. Los sólidos crudos se purificaron mediante cromatografía "flash" (gel de sílice, MeOH al 5% en DCM), produciendo la nitroquinolina (1,3 g, 85,8% de rendimiento) como un sólido naranja. LCMS: m/z 391 (M+H)+. Se calentó a 80°C durante 1 hora una mezcla de nitroquinolina (0,33 g, 0,85 mmol), Pt/S al 5% sobre carbono (0,050 g), formiato de amonio (0,40 g, 6,3 mmol) en EtOH (5 mL). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se extrajo a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, la mezcla se filtró, y se descartó el precipitado. La extracción del disolvente orgánico produjo 4-(6,7-dimetoxi-2-metilsulfanil-quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenilamina como un aceite naranja (220 mg, 73% de rendimiento). LCMS: m/z 361 (M+H)+.

[0487] A una mezcla de 4-(6,7-dimetoxi-2-metilsulfanil-quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenilamina (0,22 g, 0,61 mmol) y ácido 1-(4-Fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropancarboxílico (0,16 g, 0,73 mmol) en DMF (5 mL) se añadió TEA (0,25 mL, 1,8 mmol) seguido de HATU (0,57 g, 1,5 mmol). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (2 veces). Los extractos combinados se lavaron con LiCl(aq.) al 5% (3 veces), agua, (1 vez) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 vez), seguido de secado sobre Na₂SO₄ y concentración *in vacuo*. Los sólidos crudos se purificaron mediante HPLC preparatoria con acetato de amonio, produciendo N-(4-[[6,7-bis(metilo)xi]-2-(metiltio)quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida (0,39 g, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ10.34 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (t, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.40 (m, 4H).

Ejemplo 76

[0488]



[0489] Síntesis de N-(4-[[2-amino-6,7-bis(metilo)xi]quinolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de 5-[(3,4-dimetoxi-fenilamino)-metilsulfanil-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (1,0 g, 2,8 mmol), hidróxido de amonio al 30% (8,5 mL), HgCl₂

(0,76 g, 2,8 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se extrajo con DCM y agua (3 veces) y se secó con Na₂SO₄. La concentración *in vacuo* produjo la 5-[amino-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona como un sólido blanco (0,90 g, 97% de rendimiento) y este compuesto se utilizó sin purificación adicional. LCMS: m/z 321 (M-H)⁻.

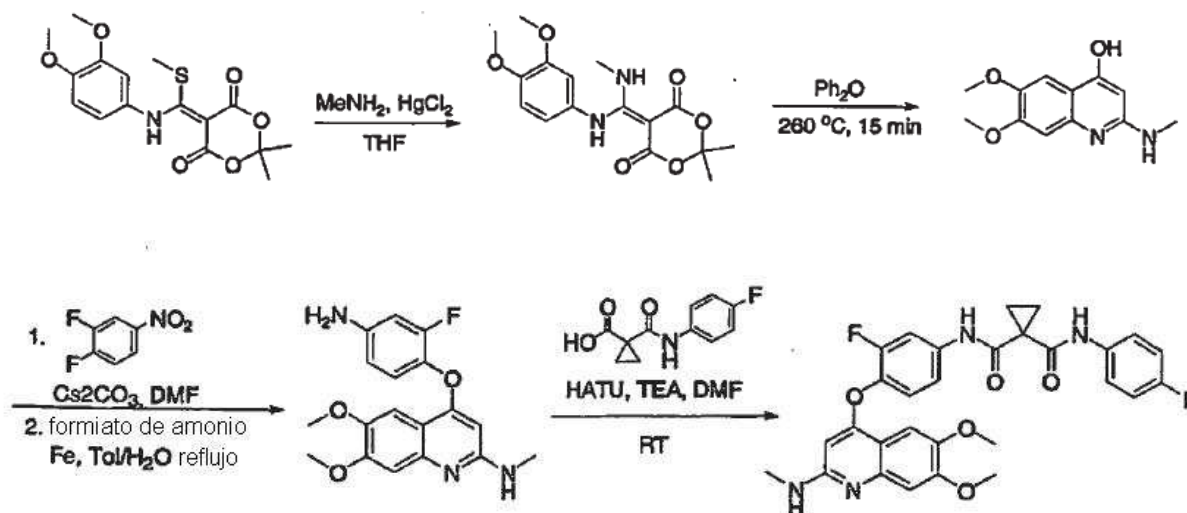
[0490] Se calentó a 260 °C durante 30 minutos una mezcla de 5-[amino-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-diona (0,90 g, 2,8 mmol) y difeniléter (3,0 g, 18 mmol). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió heptano. El producto 2-amino-6,7-dimetoxi-quinolin-4-ol se filtró y se aisló como un sólido naranja y se utilizó sin purificación adicional (0,31 g, 33% de rendimiento). LCMS: m/z 221 (M+H)⁺.

[0491] Se sintetizó la 4-(4-Amino-2-fluoro-fenoxi)-6,7-dimetoxi-quinolin-2-ilamina a partir de 2-amino-6,7-dimetoxi-quinolin-4-ol de una manera similar a la 4-(6,7-dimetoxi-2-metilsulfanil-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina, y se obtuvo como un sólido blanco (4,0% de rendimiento). LCMS: m/z 330 (M+H)⁺.

[0492] Se sintetizó N-(4-[[2-amino-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida a partir de 4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-6,7-dimetoxi-quinolin-2-ilamina de una manera similar a N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)-2-(metiltio)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida. Se purificó mediante HPLC preparatoria utilizando acetato de amonio y se aisló como un sólido blanco (4,0% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ10.34 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.17 (br s, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.40 (d, 4H). LCMS: m/z 535 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

[0493]



[0494] Síntesis de 'N-(3-fluoro-4-[[2-(metilamino)-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de 5-[(3,4-dimetoxi-fenilamino)-metilsulfanil-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (0,50 g, 1,4 mmol), metilamina (2 M en THF, 0,75 mL, 1,5 mmol), HgCl₂ (0,38 g, 1,4 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se extrajo con DCM y agua (3 veces) y se secó con Na₂SO₄. La concentración al vacío produjo 5-[(3,4-dimetoxi-fenilamino)-metilamino-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona como un sólido amarillo (0,48 g, 99% de rendimiento) y este compuesto se utilizó sin purificación adicional. LCMS: m/z 335 (M-H)⁻.

[0495] Se calentó a 260 °C durante 15 minutos una mezcla de 5-[(3,4-dimetoxi-fenilamino)-metilamino-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (0,40 g, 2,8 mmol) y difeniléter (3,0 g, 18 mmol). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió heptano. El producto 6,7-dimetoxi-2-metilamino-quinolin-4-ol se filtró y se aisló como un sólido canela y se utilizó sin purificación adicional (0,30 g, rendimiento cuantitativo). LCMS: m/z 235 (M+H)⁺.

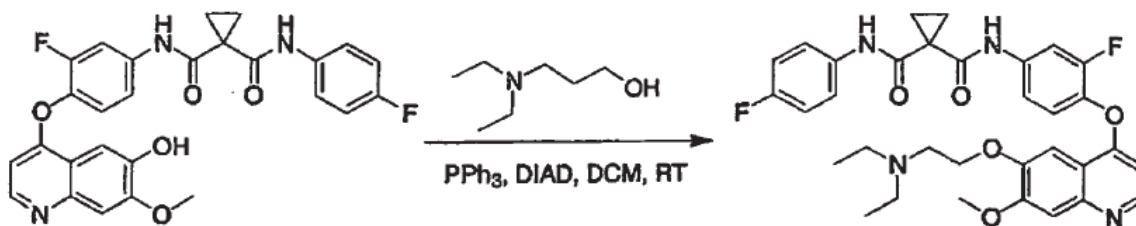
[0496] Se sintetizó [4-(4-Amino-2-fluoro-fenoxi)-6,7-dimetoxi-quinolin-2-il]-metil-amina a partir de 6,7-dimetoxi-2-metilamino-quinolin-4-ol de una manera similar a 4-(4-Amino-2-fluoro-fenoxi)-6,7-dimetoxi-quinolin-2-ilamina, y se aisló como un aceite amarillo (58% de rendimiento). LCMS: m/z 330 (M+H)⁺.

[0497] Se sintetizó 'N-(3-fluoro-4-[[2-(metilamino)-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida a partir de [4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-6,7-dimetoxi-quinolin-2-il]-metilamina de una

manera similar a la N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)-2-(metiltio)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida. Se purificó mediante HPLC preparatoria utilizando acetato de amonio y se aisló como un sólido blanco (6,0 mg, 4,0% de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.09 (t, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (br s, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.41 (dt, 4H). LCMS: m/z 535 (M+H) $^+$.

Ejemplo 78

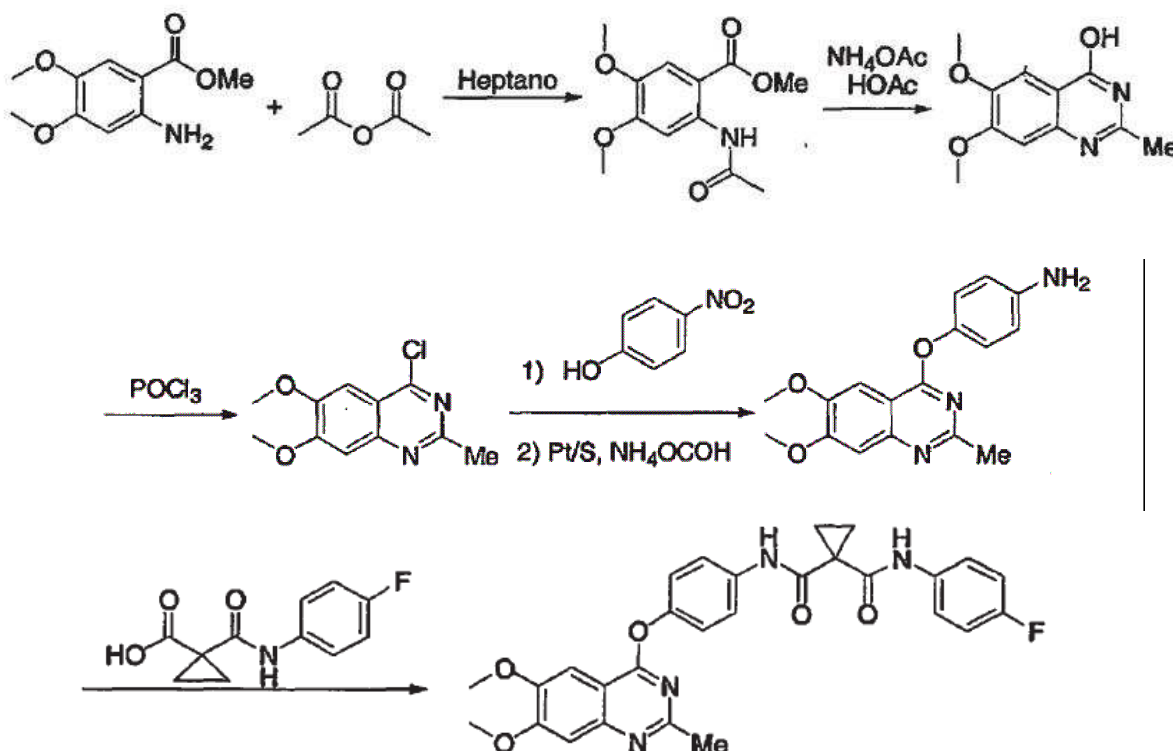
[0498]



[0499] 'N-(4-[[6-[[3-(diethylamino)propil]oxi]-7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil) ciclopropan-1,1-dicarboxamida. A una emulsión de [3-fluoro-4-(6-hidroxi-7-metoxiquinolin-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (0,12 g, 0,23 mmol), hidroxipropildietilamina (0,090 mL, 0,61 mmol), trifenilfosfina (0,20 g, 0,76 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DIAD (0,17 mL, 0,86 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después de lo cual, se extrajo el disolvente a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc y HCl 1 N (6 veces) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 vez) seguido de secado con Na_2SO_4 . La concentración de la fracción orgánica *in vacuo* produjo 'N-(4-[[6-[[3-(diethylamino)propil]oxi]-7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida como un aceite amarillo (0,18 g, húmedo, aproximadamente 95% de pureza mediante HPLC analítica). Una purificación posterior mediante HPLC preparatoria utilizando acetato de amonio produjo el producto con una pureza del 99% mediante HPLC analítica. LCMS: m/z 619 (M+H) $^+$. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.49 (m, 6H), 1.91 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).

Ejemplo 79

[0500]



[0501] 'N-(4-fluorofenil)-N'-(4-{[2-metil-6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi}fenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida. Se calentaron en heptano a 100°C durante 3 horas éster metílico del ácido 2-amino-4,5-dimetoxi-benzoico (3 g, 0,014 mol) y anhídrido acético (4,03 mL, 0,0426 mol). Después de extraer el heptano *in vacuo*, el producto crudo de éster metílico del ácido 2-acetilamino-4,5-dimetoxi-benzoico se obtuvo y se utilizó sin purificación adicional. LC/MS: m/z 254 (M+H).

[0502] Al crudo del éster metílico del ácido 2-acetilamino-4,5-dimetoxi-benzoico obtenido anteriormente se añadió acetato de amonio (7,98 g, 0,104 mol) y ácido acético (10 mL). La mezcla se calentó a reflujo en un tubo a presión hasta la formación del producto de ciclación deseado, tal como se indica mediante LC/MS: m/z 221 (M+H). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc 3 veces. La fase orgánica combinada se basificó con una solución aq. de NaOH, y se lavó tres veces con EtOAc. A continuación, la fase acuosa se acidificó con HCl aq. y se extrajo tres veces con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, produciendo 6,7-dimetoxi-2-metil-quinazolin-4-ol (0,15g), que se utilizó sin purificación adicional. LC/MS: m/z 221 (M+H).

[0503] Se calentó a reflujo durante 48 horas una mezcla de 6,7-dimetoxi-2-metil-quinazolin-4-ol obtenido de la etapa previa (0,15g, 0,68 mmol) y POCl₃ (1,59 mL, 17,04 mmol). La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se neutralizó con NaHCO₃, y se ajustó a pH básico con K₂CO₃. La mezcla se enfrió a 0°C con agitación. El precipitado resultante se filtró, produciendo 4-cloro-6,7-dimetoxi-2-metil-quinazolina (0,094 g), que se utilizó sin purificación adicional.

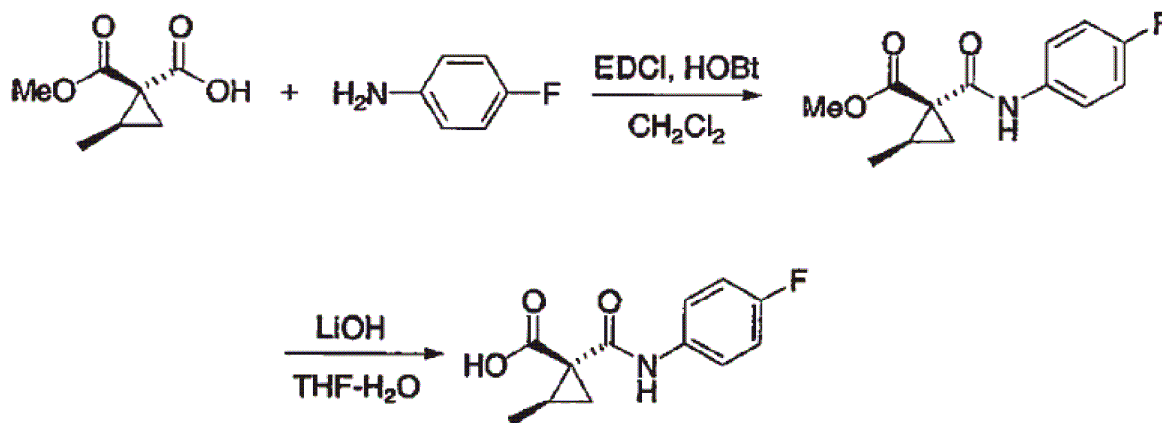
[0504] Se calentó a 160°C durante 48 horas una mezcla de la cloro quinazolina (0,094g, 0,397 mmol) obtenida anteriormente, 4-nitrofenol (0,11g, 0,795 mmol) y bromobenceno (3 mL). A continuación, se extrajo el disolvente y la mezcla de reacción se llevó a MeOH. Se añadió Et₂O y la reacción se agitó durante 30 min y el precipitado se filtró, produciendo 6,7-dimetoxi-2-metil-4-(4-nitro-fenoxi)-quinazolina (0,081g) como un sólido amarillo muy claro. LC/MS: m/z 342 (M+H).

[0505] Se calentó con agitación a 70°C durante 3 horas una mezcla de 6,7-dimetoxi-2-metil-4-(4-nitro-fenoxi)-quinazolina (0,081g, 0,236 mmol), Pt/S (0,008 g, 15% molar), formiato de amonio (0,098g, 1,56 mmol) y EtOH (3mL). A continuación, la mezcla de reacción se filtró en caliente y se lavó con EtOH caliente. Se obtuvo el producto crudo de 4-(6,7-dimetoxi-2-metiloquinazolin-4-iloxi)-fenilamina (0,924g) como un sólido amarillo, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC/MS: m/z 312 (M+H).

[0506] A una mezcla de 4-(6,7-dimetoxi-2-metil-quinazolin-4-iloxi)-fenilamina (0,100 g, 0,321 mmol) y ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico (0,056g, 0,386 mmol) en DMF se añadió DIEA (0,168 mL, 0,963 mmol), seguido de HATU (0,183g, 0,482 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa de LiCl al 5% tres veces, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó en HPLC preparativa para producir 'N-(4-fluorofenil)-N'-(4-{[2-metil-6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi}fenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida (3,2 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆) 10.15 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 3.93 (d, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.53 (s, 4H).

Ejemplo 80

[0507]

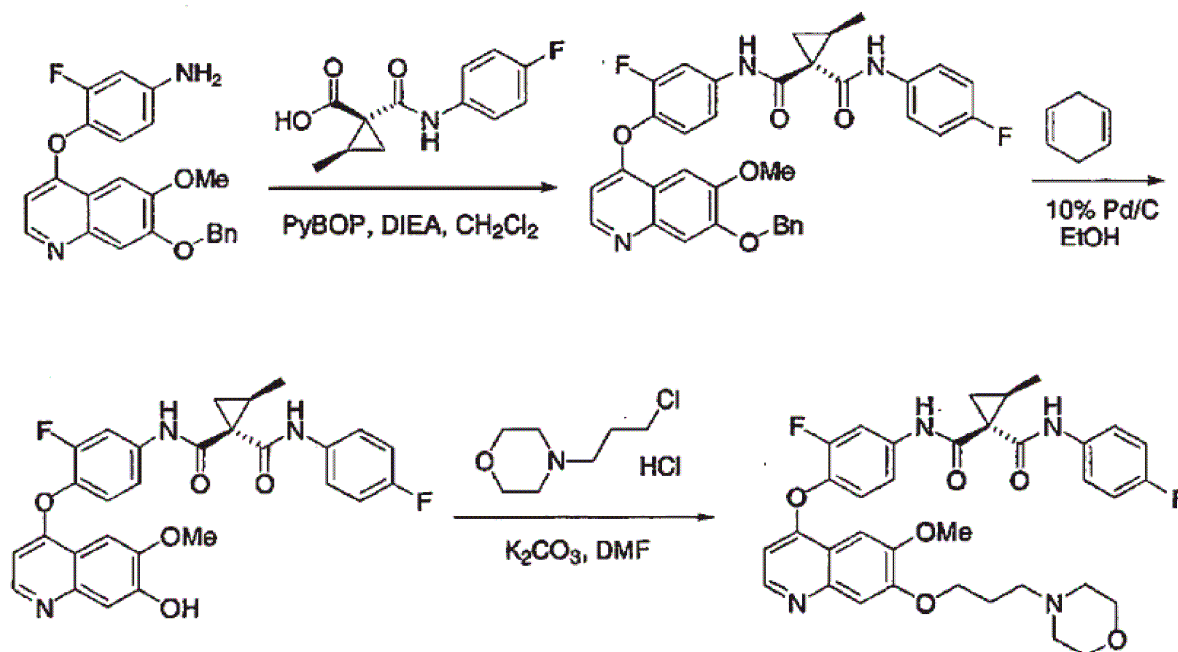


[0508] Preparación del ácido 1-(4-Fluoro-fenilcarbamoil)-2-metil-ciclopropanocarboxílico. Se preparó éster metílico del ácido 2-Metilciclopropan-1,1-dicarboxílico mediante el siguiente procedimiento de la bibliografía (Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Rawlings, B. J. Tetrahedron Lett. 1985, 481.) El ácido carboxílico (700 mg, 4,4 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL). A la solución resultante se añadió 4-fluoroanilina (590 mg, 5,3 mmol), HOBt (890 mg, 6,6 mmol) y EDCI (2,5 g, 13,2 mmol). La agitación continuó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió CH₂Cl₂ (30 mL) a la mezcla de reacción, y la solución resultante se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre Na₂SO₄. Se extrajo el CH₂Cl₂ a presión reducida. Una purificación posterior mediante cromatografía en columna produjo 635 mg (57%) de la amida deseada.

[0509] El éster metílico obtenido anteriormente se trató a continuación con LiOH·H₂O (116 mg, 2,78 mmol, 1,1 eq.) en THF (2 mL) y H₂O (1 mL) durante 3h a temperatura ambiente. Se extrajo el THF a presión reducida. La solución acuosa se diluyó con 20 mL de H₂O, se lavó con éter (10 mL), y se acidificó con HCl 1 N. El sólido se filtró, se disolvió en EtOAc, y se secó sobre Na₂SO₄. La extracción de EtOAc produjo el producto crudo del ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-2-metil-ciclopropan-carboxílico, que se utilizó en la siguiente reacción. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ12.99 (br s, 1 H), 10.33 (br s, 1 H), 7.59 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 2 H), 7.11 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 2 H), 1.86-1.78 (m, 1 H), 1.43 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3 H).

Ejemplo 81

[0510]



[0511] Síntesis de (1S,2R)-N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida. A una solución de 4-(7-benciloxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina (150 mg, 0,38 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se añadió DIEA (341 mg, 2,64 mmol), ácido 1-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (120 mg, 0,49 mmol) y PyBOP (686 mg, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de work-up estándar, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna.

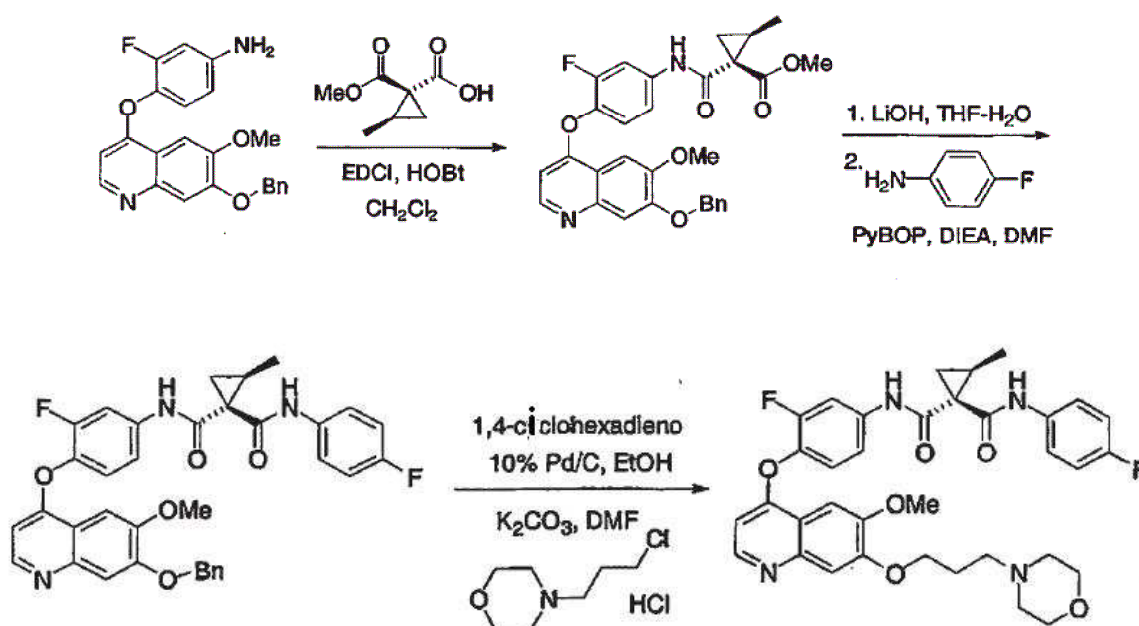
[0512] El producto de acoplamiento (130 mg, 0,21 mmol) obtenido anteriormente se disolvió en EtOH (2 mL). Se añadieron 1,4-ciclohexadieno (170 mg, 2,1 mmol) y Pd/C al 10% (10 mg). La mezcla se agitó durante 2 h a reflujo. Después de enfriarse, la mezcla se filtró a través de Celite, y se lavó con MeOH. La extracción de los disolventes produjo el producto crudo (136 mg), que se utilizó en la siguiente reacción.

[0513] A una solución de la 7-hidroxiquinolina (136 mg, 0,26 mmol) en DMF (2 mL) se añadió clorhidrato de 4-(3-cloropropil)morfolina (70 mg, 0,35 mmol) y K₂CO₃ (69 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 80°C durante 5 h. Después de enfriarse, se añadió EtOAc (20 mL). La solución de EtOAc se lavó dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre Na₂SO₄. La extracción de EtOAc y la purificación mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1) produjeron la '(1S,2R)-N-[3-fluoro-4-((6-

(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida. A continuación, el producto se disolvió en etil éter, y se trató con 1,5 equiv. de HCl 1 N/éter. La filtración y la liofilización produjeron la sal de HCl de '(1S,2R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi] quinolin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (br s, 1 H), 10.26 (br s, 1 H), 10.15 (br s, 1 H), 8.74 (br s, 1 H), 7.95 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 7.8-7.5 (m, 6 H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.82 (br s, 1 H), 4.34 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.99 (br s, 2 H), 3.77 (br t, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 3.56-3.30 (m, 4 H), 3.17-3.07 (m, 2 H), 2.40-2.30 (m, 2 H), 2.04-1.95 (m, 1 H), 1.45 (dd, $J = 7.2, 4.7$ Hz, 1 H), 1.36 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1 H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H).

Ejemplo 82

[0514]



[0515] Síntesis de (1R,2R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida. A una solución de 4-(7-benzyloxy-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina (322 mg, 0,82 mmol) y éster metílico del ácido 2-metil-ciclopropan-1,1-dicarboxílico (195 mg, 1,23 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se añadió HOBT (61 mg, 0,32 mmol) y EDCI (211 mg, 1,64 mmol). La agitación continuó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La extracción de los disolventes orgánicos *in vacuo* y la posterior purificación mediante cromatografía en columna produjo el producto de acoplamiento deseado (153 mg).

[0516] El producto (153 mg, 0,29 mmol) obtenido anteriormente se trató con $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15 mg, 0,35 mmol) en THF (1 mL) y H_2O (1 mL) durante 2 h. Se extrajo el THF. Se añadieron 10 mL de H_2O a la mezcla. La solución acuosa se lavó con éter, y se acidificó con HCl 1 N. A continuación, se filtró el sólido y se secó al vacío.

[0517] El crudo de ácido carboxílico (118 mg, 0,23 mmol) y 4-fluoroanilina (111 mg, 0,27 mmol) se disolvieron en DMF (2 mL). A esta solución se añadió DIEA (178 mg, 1,38 mmol) y PyBOP (358 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La extracción de EtOAc y la cromatografía en columna produjeron el producto deseado.

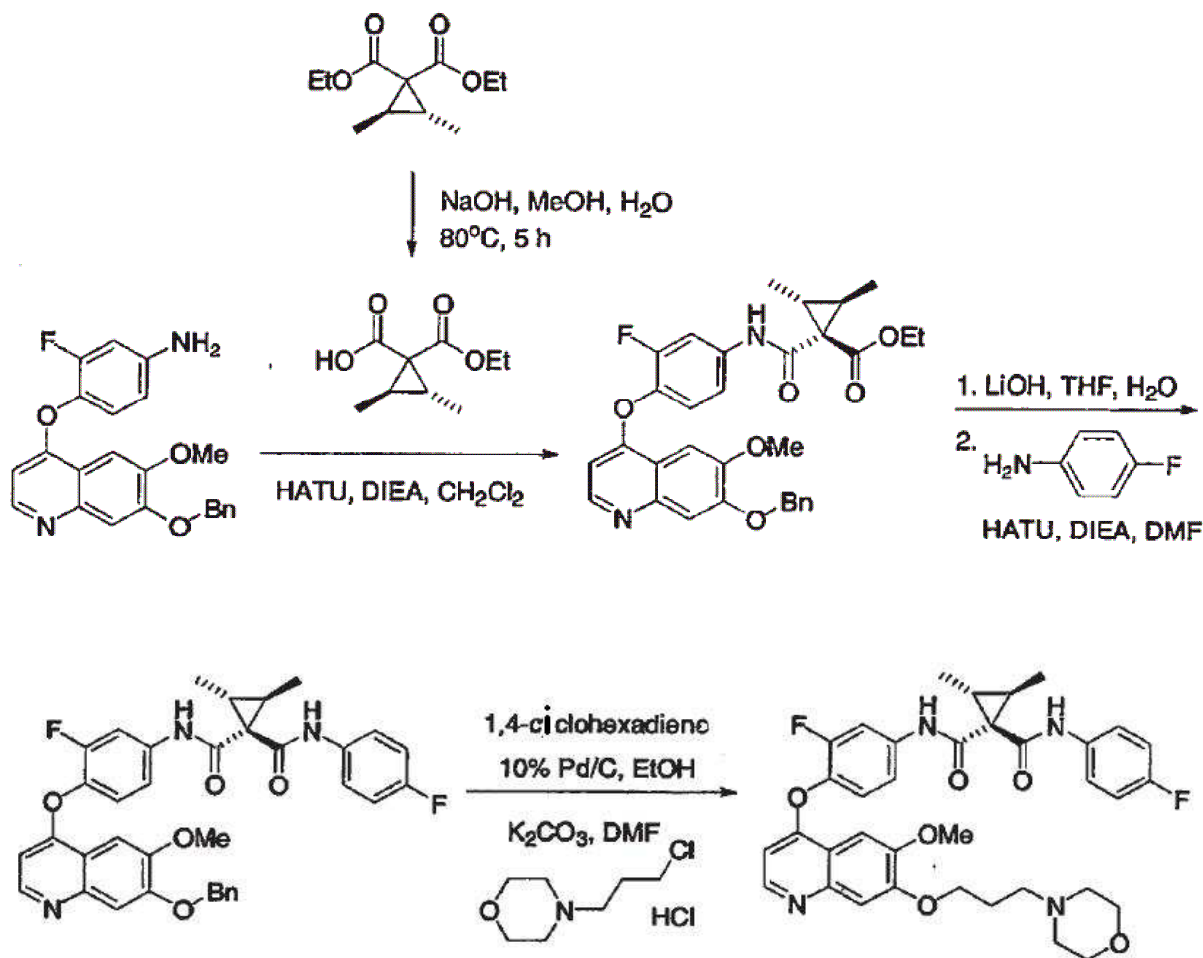
[0518] El producto (66 mg, 0,11 mmol) obtenido anteriormente se disolvió en EtOH (2 mL). Se añadieron 1,4-ciclohexadieno (80 mg, 1,1 mmol) y Pd/C al 10% (10 mg). La mezcla se agitó durante 2 h a reflujo. Después de enfriarse, la mezcla se filtró a través de Celite, y se lavó con MeOH. La extracción de los disolventes produjo el producto crudo (70 mg), que se utilizó en la siguiente reacción.

[0519] A una solución de la 7-hidroxiquinolina (80 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 mL) se añadió clorhidrato de 4-(3-cloropropil) morfolina (62 mg, 0,31 mmol) y K_2CO_3 (64 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 80°C durante 5 h. Después de enfriarse, se añadió EtOAc (20 mL). La solución de EtOAc se lavó dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre Na_2SO_4 . La extracción de EtOAc y purificación mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 10:1$) produjeron la '(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-({6-

(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida. El producto se disolvió a continuación en etil éter, y se trató con 1,5 equiv. de HCl 1 N/éter. La filtración y liofilización produjeron la sal de HCl de '(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (br s, 1 H), 10.54 (br s, 1 H), 9.74 (s, 1 H), 8.75 (br s, 1 H), 8.01 (br d, $J = 12.9$ Hz, 1 H), 7.80-7.50 (m, 6 H), 7.20-7.10 (m, 2 H), 6.84 (br s, 1 H), 4.34 (br t, $J = 5$ Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.05-3.95 (m, 2 H), 3.77 (br t, $J = 11$ Hz, 2 H), 3.52 (br d, $J = 12.7$ Hz, 4 H), 3.12 (br q, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 2.40-2.30 (m, 2 H), 2.10-1.95 (m, 1 H), 1.40-1.30 (m, 2 H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H).

Ejemplo 83

[0520]



[0521] Síntesis de '(2R,3R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida. Se preparó el éster dietílico del ácido 2,3-trans-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxílico mediante el siguiente procedimiento de la bibliografía. (Ohishi, J. Synthesis, 1980, 690.). A una solución de éster dietílico del ácido 2,3-trans-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxílico (6,75 g, 31,5 mmol) en MeOH (30 mL) se añadieron 33 mL de solución acuosa de NaOH 1 N. La mezcla se agitó a 85°C durante 5 h. Se extrajo el MeOH a presión reducida; el residuo se diluyó con 40 mL de H₂O. La solución acuosa se lavó con 20 mL de éter, y se acidificó con HCl 1 N. La filtración y el secado al vacío produjeron 4,72 g (80 %) del ácido carboxílico deseado.

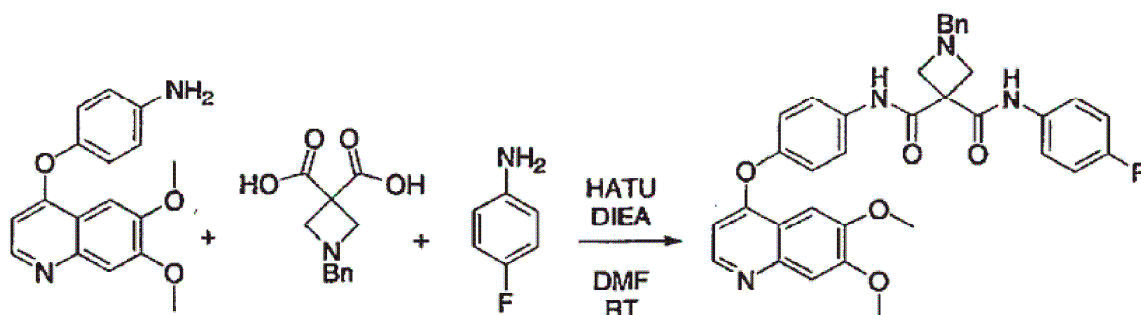
[0522] La anilina (1,08 g, 2,78 mmol) y el ácido carboxílico (518 mg, 2,78 mmol) preparados anteriormente se disolvieron en CH₂Cl₂ (15 mL). Se añadieron HATU (2,11 g, 5,56 mmol) y DIEA (1,8 mL, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se concentró y se diluyó con EtOAc. A continuación, la solución de EtOAc se lavó con NaOH al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La extracción del disolvente produjo el crudo del producto de acoplamiento que se hidrolizó al correspondiente ácido carboxílico mediante el tratamiento con LiOH·H₂O (175 mg, 4,17 mmol) en THF (100 mL) - H₂O (50 mL) a 60°C durante 10 h.

[0523] El ácido carboxílico (850 mg, 1,60 mmol) y la 4-fluoroanilina (355 mg, 3,20 mmol) se disolvieron en DMF (8 mL). Se añadieron HATU (3,89 g, 3,2 mmol) y DIEA (1,1 mL, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió H₂O (10 mL) a la reacción, y se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y éter. La purificación posterior mediante cromatografía en columna produjo 596 mg (60%) del producto deseado. La desbencilación se realizó siguiendo el procedimiento estándar.

[0524] A una solución de 7-hidroxiquinolina (261 mg, 0,49 mmol) en DMF (5 mL) se añadió clorhidrato de 4-(3-cloropropil) morfolina (195 mg, 0,98 mmol) y K₂CO₃ (202 mg, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 80°C durante 4 h. Después de enfriarse, se añadió EtOAc (20 mL). La solución de EtOAc se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre Na₂SO₄. La extracción de EtOAc y purificación mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1) produjeron 122 mg (37%) de '(2R,3R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.11 (br s, 1 H), 7.77-7.70 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.50-7.44 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.22-7.16 (m, 2 H), 7.06-6.98 (m, 2 H), 6.36 (br d, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.26 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.72 (t, J = 4.4 Hz, 4 H), 2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.50-2.42 (m, 4 H), 2.18-2.10 (m, 2 H), 1.80-1.66 (m, 2 H), 1.30-1.24 (m, 6 H).

Ejemplo 84

[0525]

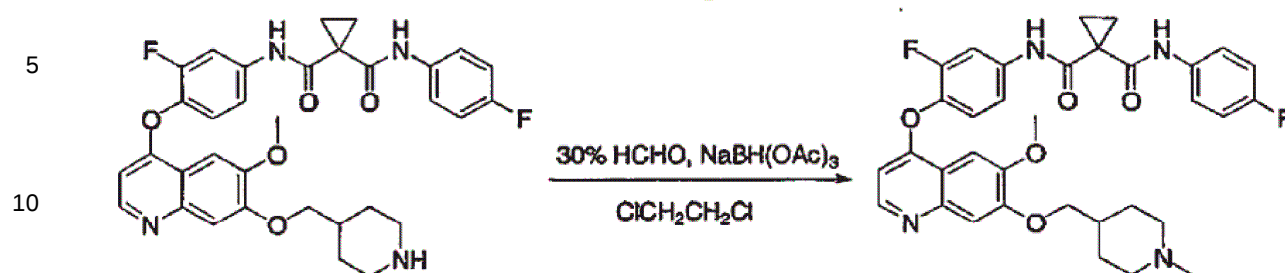


[0526] Síntesis de 'N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)-1-(fenilmetil)azetidín-3,3-dicarboxamida. Se preparó el ácido 1-benzil-azetidín-3,3-dicarboxílico mediante el siguiente procedimiento de la bibliografía (Miller, R. A.; et al. Syn. Comm. 2003, 33, 3347). A una solución de 4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilamina (4,2 mmol, 1 equiv.) y 4-fluoroanilina (4,2 mmol, 1 equiv.) en DMF (20 mL) se añadió DIEA (12,6 mmol, 3 equiv.) y una solución de ácido 1-benzil-azetidín-3,3-dicarboxílico (4,2 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente y se controló mediante LCMS. La reacción se completó en 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con LiCl al 10% (3 veces), solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 veces), se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se redujo *in vacuo*. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un 2% de MeOH en EtOAc. Las fracciones que contenían el producto deseado se purificaron posteriormente utilizando HPLC preparativa para producir 'N-(4-{{6,7-bis(metiloxi) quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)-1-(fenilmetil)azetidín-3,3-dicarboxamida (300 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹HRMN (DMSO-d₆): 10.0 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48-7.15 (m, 9H), 3.95 (s, 6H), 3.70 (s, 4H), 3.60 (s, 2H). LCMS (POS): 607.2 (M+H).

[0527] N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil) azetidín-3,3-dicarboxamida. A una solución de 'N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)-1-(fenilmetil)azetidín-3,3-dicarboxamida (300 mg, 0,5 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió Pd/C (50% húmedo, 10% mmolar, 265 mg) y ácido acético (2 mL). La mezcla de reacción se sometió a una condición de hidrogenólisis bajo H₂ (50 psi) en un hidrogenador Parr durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. Después de la extracción del disolvente al vacío, el crudo del producto se purificó utilizando HPLC preparativa (sistema de disolventes: MeCN/H₂O/NH₄OAc), produciendo N-(4-{{6,7-bis (metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil) azetidín-3,3-dicarboxamida (82 mg, 32% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹HRMN (DMSO-d₆): 8.46 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.20 (t, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.95 (s, 6H), 1.90 (s, 3H, sal de acetato). LCMS (POS): 517.3 (M+H).

Ejemplo 85

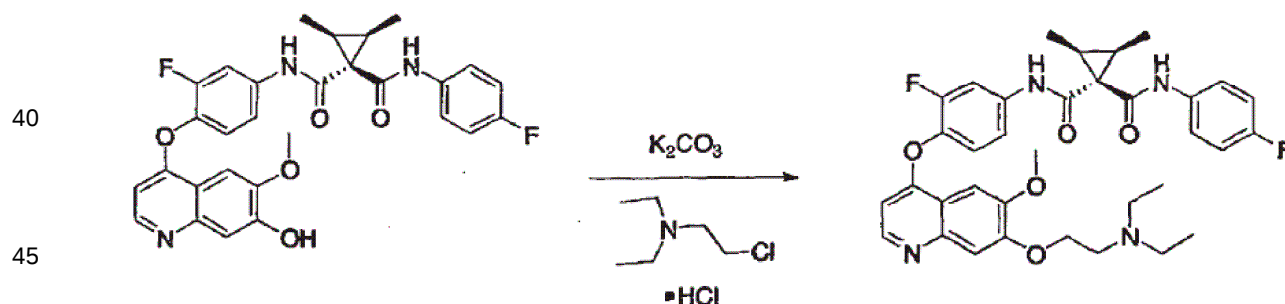
[0528]



[0529] N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinolin-4-il]oxi}fenil-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida. A una solución de {3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico, sal de TFA (-500 mg, 0,71 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (8 mL) se añadieron formaldehído al 30% (4 mL) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (752 mg, 3,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. A continuación, se detuvo la reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre Na_2SO_4 . Las sales del secado se filtraron, se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío para producir 210 mg del crudo del producto. El residuo resultante se redisolvió en EtOAc y se filtró cualquier material insoluble. Al filtrado se añadió HCl 4 M en dioxano (200ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOAc, se secaron a un vacío elevado, se disolvieron en AcCN acuoso al 50% y se liofilizaron para producir 'N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinolin-4-il]oxi}fenil-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida, sal de HCl (113 mg, ~25% de rendimiento). $^1\text{HRMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.51 (s, 1H), 10.30 (br. s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.67-7.53 (m, 4H), 7.16 (t, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.13 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.49 (m, 4H). LC/MS Calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 617.3, hallado 617.4. HPLC anal. (8 min gradiente): 98% puro, 3.11 min.

Ejemplo 86

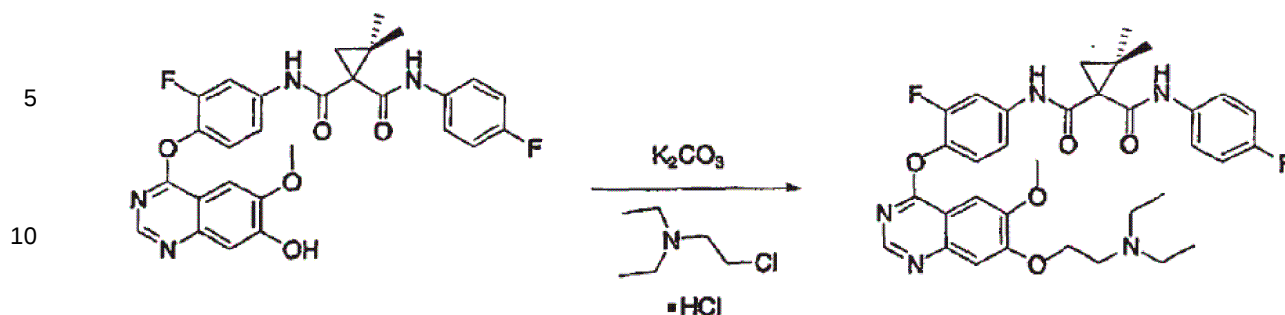
[0530]



[0531] (1R,2R,3S)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida. Se combinaron la [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,3-dimetil-ciclopropan-1,1-dicarboxílico (210 mg, 0,39 mmol), DMA (2 ml), (2-cloro-etil)-dietil-amina, sal de HCl (73 mg, 0,42 mmol) y K_2CO_3 (136 mg, 0,98 mmol) y se calentaron a 80°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con H_2O y se sonicó. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con H_2O y se secaron a vacío elevado. El crudo del producto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa utilizando un sistema de tampón de acetato de amonio y se liofilizó para producir '(1R,2R,3S)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida (39 mg, 16% de rendimiento). $^1\text{HRMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.14 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (m, 6H). Nota: 0,5 eq de AcOH están presentes mediante RMN. LC/MS Calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 633.3, hallado 633.4. HPLC anal. (25 min gradiente): 96% puro, 18.52 min.

Ejemplo 87

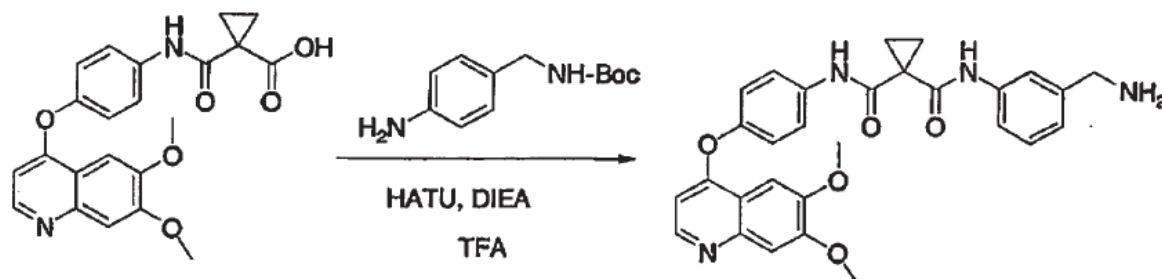
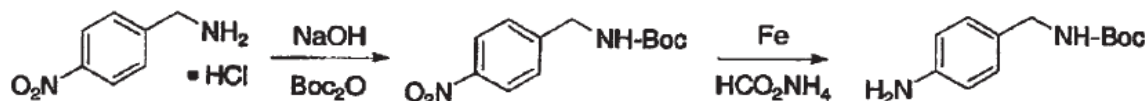
[0532]



[0533] N-(4-([7-([2-(dietilamino)etil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida. Se combinaron la [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxi-quinazolin-4-iloxi)-fenil]-amida (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2,2-dimetil-ciclopropan-1,1-dicarboxílico (203 mg, 0,8 mmol), DMA (2 ml), (2-cloroetil)-dietil-amina, sal de HCl (73 mg, 0,42mmol) y K_2CO_3 (146 mg, 1,05 mmol) y se calentaron a $80^\circ C$ durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 veces). Las extracciones de CH_2Cl_2 combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1 vez), solución acuosa saturada de NaCl (1 vez), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron al vacío. El crudo de producto resultante se purificó mediante cromatografía "flash" (Gél de Sílice 60, EtOAc al 100%, seguido de MeOH al 10%, trietilamina al 1% en EtOAc), a continuación se disolvió en una solución acuosa de AcCN al 50% y se liofilizó para producir 'N-(4-([7-([2-(dietilamino)etil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi)-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida (70 mg, 29% de rendimiento). 1HMRN (400MHz, DMSO): δ 10.24 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.18 (t, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.00 (t, 6H). LC/MS Calculado para $[M+H]^+$ 634.3, hallado 634.4. HPLC anal. (25 min gradiente): 94% puro, 24.08 min.

Ejemplo 88

[0534]



[0535] Síntesis de 'N-[3-(aminometil)fenil]-N'-(4-([6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi)fenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida. Éster butílico del ácido (4-nitro-benzil)-carbámico. Se disolvió 4-Nitro-benzilamina, sal de HCl (5,19 g, 27,5 mmol) en dioxano (100 ml). Se añadió NaOH (3,4 g, 85,0 mmol) en H_2O (20 ml), seguido de anhídrido de Boc (7,6 g, 34,8mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O (3 veces), solución acuosa saturada de NaCl (1 vez), se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. EL residuo resultante se trituro con hexanos, los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron al vacío para producir el éster tert-butílico del ácido (4-nitro-benzil)-carbámico (6,34g, 91% de rendimiento). LC/MS Calculado para $[M+H]^+$ 253,1, hallado 197,0 (menos t-butilo).

[0536] Éster tert-butílico del ácido (4-amino-benzil)-carbámico. Se combinaron el éster tert-butílico del ácido (4-nitro-benzil)-carbámico (6,34 g, 25,1 mmol), polvo de hierro (6,5 g, 116 mmol), formiato de amonio (13,0 g, 206 mmol), H_2O (75 ml), y tolueno (75 ml) y se calentaron a reflujo. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar y

se filtró a través de Celite con un lavado a fondo con EtOAc. El filtrado se transfirió a un embudo separador y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó posteriormente con H₂O (1 vez), solución acuosa saturada de NaCl (1 vez), se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío para producir éster tert-butilico del ácido (4-aminobenzil)-carbámico (5,02 g, 90% de rendimiento). LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 223,1, hallado 167,1 (menos t-butilo).

[0537] Éster tert-butilico del ácido [3-({1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopropancarboxil}-amino)-benzil]-carbámico. Se combinaron el ácido 1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopropancarboxílico (254 mg, 0,62 mmol), el éster tert-butilico del ácido (4-amino-benzil)-carbámico (164 mg, 0,74 mmol), DMA puro (10 ml), HATU (714 mg, 1,88 mmol), y DIEA (325 ml, 1,86 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con H₂O, seguido de solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se secaron a vacío elevado para proporcionar el crudo del éster tert-butilico del ácido [3-({1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopropancarboxil}-amino)-benzil]-carbámico (301 mg, 79% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación posterior. LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 613,3, hallado 613,1.

[0539] N-[3-(Aminometil)fenil]-N'-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-iloxi]fenil}ciclopropan-1,1-dicarboxamida, sal de TFA. Se disolvió el éster tert-butilico del ácido [3-({1-[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopropancarboxil}-amino)-benzil]-carbámico (50 mg, 0,081 mmol) en TFA al 50% en CH₂Cl₂ (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con Et₂O. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con Et₂O y se secaron a vacío elevado para producir 'N-[3-(aminometil) fenil]-N'-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-iloxi]fenil}ciclopropan-1,1-dicarboxamida como la sal de TFA (54 mg, 100%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.28 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.21 (m, 3H), 7.84 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.03 (s, 6H), 3.39 (m, 2H), 1.53 (m, 4H). Nota: todos los picos son muy amplios y no están separados. LC/MS Calculado para [M+H]⁺ 513.2, hallado 513.4. HPLC anal. (25 min gradiente): 88% puro, 12,39 min.

[0540] La tabla 3 contiene los datos de ¹H-RMN para los compuestos seleccionados de la descripción.

Tabla 3

Entrada	Nombre	¹ H-RMN
1	N-[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil)oxi]}quinolin-4-iloxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.52 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.38 (br., 3H), 8.79 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.33 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.17-3.50 (m, 9H), 2.27 (br., 2H), 1.79 (m, 1H), 1.48 (m, 4H). Nota: el pico en δ 9.38 incluye 2 equivalentes de TFA.
2	N-{3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-[(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)oxi]}quinolin-4-iloxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.41 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (t, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.47 (t, 2H), 2.6-2.8 (br., 8H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.48 (s, 4H).
3	N-{3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metilo]oxi}quinolin-4-iloxi}fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.51 (s, 1H), 10.30 (br. s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.67-7.53 (m, 4H), 7.16 (t, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.13 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).
4	N-(4-fluorofenil)-N'-(4-{{6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]}quinolin-4-iloxi}fenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.47 (d, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.7 (d, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.5 (br, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.9 (m, 2H) 1.6 (m, 4H).
5	N-(4-{{7-{{3-(dietilamino)propil}oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-iloxi}-3-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.58 (s, 1H), 10.31 (bs, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.19 (t, 2H), 6.91 (m, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.21 (m, 7H), 2.29 (m, 2H), 1.46 (d, 4H), 1.15 (t, 6H).
6	N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-iloxi}-2-cloro-5-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 11.56 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (t, 2H), 6.55 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.65 (m, 2H).
7	N-(4-{{6,7-bis(metiloxi)-2-(metiloxi)quinolin-4-iloxi}-3-fluorofenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (t, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.40 (m, 4H).

8	N-(4-fluorofenil)-N'-(4-[[2-metil-6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]fenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d6) 10.15 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 3.93 (d, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.53 (s, 4H).
9	N-(4-[[2-amino-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d6) d 10.34 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.17 (br s, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.40 (d, 4H).
10	N-(3-fluoro-4-[[2-(metilamino)-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d6) d 10.42 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.09 (t, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (br s, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.41 (dt, 4H).
11	(1S,2R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 10.49 (br s, 1 H), 10.26 (br s, 1 H), 10.15 (br s, 1 H), 8.74 (br s, 1H), 7.95(br d,J=13.2Hz, 1 H), 7.8-7.5 (m, 6 H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.82 (br s, 1 H), 4.34 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.99(br s, 2 H), 3.77 (br t, J =12.0 Hz, 2 H), 3.56-3.30 (m, 4 H), 3.17-3.07 (m, 2 H), 2.40-2.30 (m, 2 H), 2.04-1.95 (m, 1 H), 1.45 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz,1 H), 1.36 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1 H), 1.09(d, J=6.2Hz, 3 H).
12	(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 10.65 (br s, 1 H), 10.54 (br s, 1 H), 9.74 (s, 1 H), 8.75 (br s, 1 H), 8.01 (br d, J =12.9 Hz, 1 H), 7.80-7.50 (m, 6 H), 7.20-7.10 (m, 2 H), 6.84 (br s, 1 H), 4.34 (br t, J = 5 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.05-3.95 (m, 2 H), 3.77 (br t, J = 11 Hz, 2 H), 3.52 (br d, J = 12.7 Hz, 4 H), 3.12 (br q, J = 9.0 Hz, 2 H), 2.40-2.30 (m, 2 H), 2.10-1.95 (m, 1 H), 1.40-1.30 (m, 2 H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3 H).
13	N-(4-[[6-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-7-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d6) d 10.37 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.62 (m (metiloxi) quinolin-4-il]oxi)-2H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 2H) 7.13 (t, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (t, 6H), 1.91 (m, 4H), 0.94 (t, 6H). 2H), 2.49 (m, 6H), 1.91 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).
14	N-(4-[[6-[[2 (dietilamino)etil]oxi]-7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d6) d 10.36 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.56 (q, 4H), 2.49 (m, 4H), 0.98 (t, 6H).
15	4-(3-[[4-[[2-fluoro-4-[[1-[[4-fluorofenil]amino]carbonil]ciclopropil]carbonil]amino]fenil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-7-il]oxi)propil)piperazin-1-carboxi]ato de 1,1-dimetiletilo	¹ HRMN(400 MHz, CDCl3): 10.05 (s, 1H), 8.49-8.27 (t, 1H), 7.79-7.76 (d,1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.40-6.39 (d, 1H), 4.28-4.25 (t, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.47-3.44, (t, 4H), 2.62-2.59 (t, 2H), 2.46-2.44 (t, 4H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.83-1.81 (t, 2H), 1.64-1.61 (t, 2H), 1.47 (s, 9H).
16	(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d6) d 10.40 (s, 1H). 9.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H 7.79 (dd, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.05 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (t, 4H), 2.40 (t, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.90 (m, 3H),1.30 (m 2H), 1.02 (d, 3H).
17	(1R,2R)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-2H),3.96(s, metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d6) d 10.49 (s, 1H), 9.73 (s, 1H 8.52 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.61 (m, 2H, (metiloxi) quinazolin-4-7.54 (s,1H), 7.41 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 7.23 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.56 (q, 4H), 3H), 2.86 (t, 2H), 2.56 (q, 4H), 1.98 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.07 (d, 3H), 0.97 (t, 6H).
18	N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-	¹ H RMN(DMSO-d6)8.51 (s, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34-7.48 (m, 3H),

	fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): 7.13 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.55 (q, 4H), 1.48 (s, 4H), 1.39 (t, 6H).
19	N-(4-[[7-[[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN(400 MHz, CDCl ₃): 10.04 (s, 1H), 8.48-8.47 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79-7.76 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.09-7.05 (t, 2H), 6.40-6.39 (d, 1H), 4.30-4.26 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.64-3.62 (t, 2H), 3.49-3.47 (t, 2H), 2.62-2.58 (t, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.84-1.81 (t, 2H), 1.64-1.61 (t, 2H).
20	4-(3-[[4-[(2-fluoro-4-[[[(1R,2R)-1-[(4-fluorofenil)amino]carbonil]-2-metilciclopropilcarbonil]amino]fenil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-7-il]oxi]propil)piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆): 10.54 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 7.96-7.93 (dd, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.52 (br s, 2H), 7.42-7.40 (d, 2H), 7.17-7.12 (t, 2H), 6.44-6.42 (d, 1H), 4.22-4.18 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 8H), 2.00-1.98 (m, 3H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.10-1.09 (d, 3H).
21	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil-1-(fenilmetil)azetidina-3,3-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.0 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.48-7.15 (m, 9H), 3.95 (s, 6H), 3.7 (s, 4H), 3.6 (s, 2H).
22	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)azetidina-3,3-dicarboxamida	¹ HRMN(DMSO-d ₆): 8.46 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.20 (t, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.95 (s, 6H), 1.90 (s, 3H, sal de acetato).
23	(1R,2S)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilopiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.26 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 7.91-7.87 (dd, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 6.42-6.41 (d, 1H), 4.20-4.16 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 1H), 1.10-1.08 (d, 3H).
24	(1R,2R)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilopiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.56 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 7.96-7.93 (d, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.44-6.42 (d, 1H), 4.20-4.17 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.42-3.30 (m, 3H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.89 (s, 5H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.10-1.09 (m, 3H).
25	(1R,2R)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(piperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.55 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 7.96-7.93 (d, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.52 (brs, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.44-6.43 (d, 1H), 4.21-4.18 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.79 (br s, 4H), 2.47-2.44 (t, 2H), 2.38 (br s, 3H), 2.04-1.40-1.35 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 5H).
26	N-(3-fluoro-4-[[7-[[3-[4-(1-il)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ HRMN(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.40 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 7.92-7.89 (d, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.52-7.51 (d, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.42-6.41 (d, 1H), 4.20-4.17 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 8H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.00-0.95 (m, 6H).
27	N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.34 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.55-7.68 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.33-7.48 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.52-2.61 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.42 (s, 4H), 0.95 (t, 6H).
28	(1R,2R)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.52 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.12 (t, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.17 (t,

	metillociclopropan-1,1-dicarboxamida	2H), 3.93 (s, 3H), 2.55 (m, 2H 2.31 (m, 4H), 1.98 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.07 (d, 3H), 0.94 (t, 6H).
29	(1R,2R)-N-(4-[[7-[[2-(1H (dietilamino)etilo]oxi)-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-dicarboxamida	RMN (DMSO-d6) d 10.52 (s, 1H), 9.70 (s, 1H 8.44 (d,1H), 7.78 (dd, 1H, 7.61 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.12 (t, 2H, 6.41 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.85 (1, 2H), 2.57 (q, 4H), 1.98 (m, 1H), 1.34 (m 2H), 1.07 metillociclopropan-1,1-(d, 3H), 0.98 (t, 6H).
30	(1R,2S)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metillociclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d6) d 10.17 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H, 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.09 (t, 2H), 6.34 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.01 (d, 3H). 0.89 (t, 6H).
31	(1R,2S)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etilo]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil]-N'-(4-(d, fluorofenil)-2-metillociclopropan-1,1-dicarboxamida	1H (DMSO-d6) d 10.22 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.66 (m 2H), 7.49 (m. 2H), 7.39 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.39 1H), 4.18 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.57 (q, 4H), 1.97 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.98 (t, 6H).
32	N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etilo]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (CDCl3) 8.57 (S, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 4.28 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 2.76 (q, 4H), 2.67 (q, 4H), 2.01-2.15 (m, 2H), 1.10 (t, 6H).
33	(1R,2S)-N-[3-fluoro-4-((6-1H (metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil]oxi]quinolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-il]oxi)fenil]-N'-(4-6.41 (t, 1H), metillociclopropan-1,1-dicarboxamida	RMN (400 MHz, DMSO-d6): 10.28 (s, 1H), 9.80 (s, 1H) 8.47-8.46 (d, 1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.56-7.52 (m. 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.44-4.20-4.17 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.74-2.72 (t, 3H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.35 (br s, 3H), 2.03-1.93 (m, 3H), 1.87 (s, 4H),1.43-1.35 (m, 2H),1.09-1.08 (m, 3H).
34	(1r,2R,3S)-N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d6): 1H (10.12 ppm, s), 1H (9.6 ppm, s), 1H (8.46 ppm, d), 1H (7.88 ppm, dd), 2H (7.68 ppm, m), 1H (7.56 ppm, d),1H (7.51 ppm, s), 2H(7.4 ppm, m), 2H (7.13 ppm, t) 1H (6.4 ppm, d), 2H (4.2 ppm, t), 3H (3.94 ppm, s), 4H (3.6 ppm, t), 2H (2.45 ppm, t), 4H (2.37 ppm, m), 2H (1.97 ppm, t), 2H (1.8 ppm, m), 6H(1.28 ppm, d).
35	(1r,2R,3S)-N-[3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il]oxi] fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d6): 1H (10.12 ppm, s), 1H (9.6 ppm, s), 1H (8.46 ppm, d), 1H (7.88 ppm, dd), 2H (7.69 ppm, m), 1H (7.58 ppm, d), 1H (7.51 ppm, s), 2H (7.4 ppm, m), 2H (7.13 ppm, t), 1H (6.4 ppm, d), 2H (4.2 ppm, t), 3H (3.95 ppm, s), 10H (2.35 ppm, m), 3H (2.14 ppm, s), 2H (1.97 ppm, t), 2H (1.8 ppm, m), 6H (1.28 ppm, d).
36	N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi) 7-[(3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinazolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclobuten-1,1,3.7 dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 8.45 (d, 2 H). 8.15 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.25 (m, 3H), 7.0 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), (m, 3H), 7.0 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 2.45 (m, 6H), 2.0 (m, 4H).
37	(2R,3R)-N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3) d 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.11 (br s, 1 H), 7.77-7.70 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.50-7.44 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.22-7.16 (m, 2 H), 7.06-6.98 (m, 2 H), 6.36 (br d, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.26 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3H), 3.72 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.50-2.42 (m, 4 H), 2.18-2.10 (m, 2 H), 1.80-1.66 (m, 2 H),1.30.1.24 (m, 6 H).
38	(2R,3R)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ HRMN(400MHz,DMSO-d6)d10.34 (s,1H), 10.05 (s, 1 H), 8.46 (br s, 1 H), 7.93 (br d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 2 H), 7.52-7.50 (m, 2 H), 7.50-7.30 (m, 2 H), 7.20-7.10 (m, 2 H), 6.47 (br s, 1 H), 4.30-4.20 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.40-3.10 (m, 6 H),

		2.60-2.40 (m, 2 H), 1.90-1.80 (m, 2 H), 1.30-1.10 (m, 12 H).
39	N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆): d 10.47 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.10 (m, 6H), 2.17 (m, 2H), 1.91 (s, 3H, sal de acetato), 1.52 (m, 2H), 1.18 (m, 12H).
40	N-[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-[[3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinazolin-4-il}oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ HRMN(400MHz, DMSO-d ₆): d 10.21 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.54 (s,1H), 7.48 (m,1H), 7.41 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).
41	(1R,2R,3S)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etilo]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ HRMN(400MHz, DMSO-d ₆): d 10.14 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (m, 1R), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.41 (d, 1H, 4.20 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.87 (m, 2H, 2.60 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H, 1.01 (m, 6H). Nota: 0,5 eq de AcOH están presentes mediante RMN.
42	N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etilo]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1 dicarboxamida	¹ H RMN (400MHz, DMSO): d 10.24 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H, 7.66 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.18 (t, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.59(m, 4H), 1.58 (m, 2H),1.18 (s, 6H) 1.00 (t, 6H).
43	N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ HRMN(400MHz, DMSO-d ₆): d 10.21 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 0.96 (t, 6H).
44	N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.28 m, 4H), 7.04 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 2.84 (q, 4H), 2.75 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.18 (t, 6H).
45	N-{3-fluoro-4-[[6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilopiperazin-1-il)propil]oxi]quinazolin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (br., 1H), 7.52 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.04 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.62-2.77 (m, 14H), 2.40 (s, 3H) 2.13 (m, 2H), 2.01 (m, 2H).
46	(2R,3R)-N-[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-[[3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinazolin-4-il}oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ HRMN(400 MHz, CDCl ₃) d 8.59 (s, 1 H), 8.11 (brs, 1 H), 7.80-7.76 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.50-7.46 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.26-7.24 (m, 2 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.73 (br t, J = 4.4 Hz, 4 H), 2.57 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.52-2.45 (m, 4 H), 2.18-2.10 (m, 2 H), 1.80-1.68 (m, 2 H), 1.28-1.20 (m, 6 H).
47	N-(4-[[7-[[3(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.98 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 7.97-7.94 (dd, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.43-6.42 (d, 1H), 4.20-4.19 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.70-2.66 (m, 6H), 2.45 (br s, 2H), 1.91-1.84 (m, 6H), 0.98 (br s, 6H).
48	N-{3-fluoro-4-[[6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilopiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.99 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 7.97-7.93 (dd, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H, 6.43-7.44-7.38 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.43-6.42 (d, 1H), 4.19-4.16 (t, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.70-2.66 (m, 4H), 2.47-2.33 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 4H).
49	(2R,3R)-N-(4-[[7-1[2-(dietilamino)etilo]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) d 8.59 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 10.8 Hz, 1 H),

	fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	7.53 (s, 1 H), 7.50-7.45 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.26-7.22 (m, 2 H), 7.05-6.99 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.26-7.22 (m, 2 H), 7.05-6.99 (m, 2 H), 4.27 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.03 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.67 (q, J = 7.0 Hz, 4 H), 1.80-1.70 (m, 2 H), 1.22 (br t, J = 5.3 Hz, 6 H), 1.09 (br t, J = 7.2 Hz, 6 H).
50	(2R,3R)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN(400 MHz, CDCl ₃) d 8.58 (s, 1 H), 8.40-8.36 (m, 1 H), 8.02-7.96 (m, 1 H), 7.80-7.75 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.52-7.50 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.28-7.20 (m, 2 H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.25 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.00-2.90 (m, 2 H), 2.88-2.80 (m, 4 H), 2.30-2.20 (m, 2 H), 1.76-1.68 (m, 2 H), 1.25-1.15 (m, 12 H).
51	(2R,3R)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) d 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 7.80-7.74 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.52-7.46 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.24-7.20 (m, 2 H), 7.05 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.38 (br d, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.27 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.04 (br t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.68 (q, J = 6.8 Hz, 4 H), 1.80-1.68 (m, 2 H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.09 (br t, J = 7.2 Hz, 6 H).
52	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[[4-fluorofenil]metilo]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.82 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.15 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.42 (s, 4H).
53	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(2-morfolin-4-iletil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.62 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.13 (br., 2H), 1.42 (d, 4H).
54	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[2-(piperidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.78 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.01 (td, 1H), 6.35 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.17 (br., 4H), 1.49 (m, 4H), 1.41 (m, 4H), 1.32 (br., 2H).
55	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida,	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.98 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.01 (td, 1H), 6.35 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.30 (br., 4H), 1.47 (br., 4H), 1.43 (m, 4H).
56	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.12 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (t, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.34 (br., 4H), 1.48 (s, 4H).
57	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.54 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.18-7.30 (m, 4H), 7.03 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.44 (br., 4H), 2.20 (br., 4H), 1.48 (d, 4H).
58	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.14 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 1.48 (s, 4H).
59	N-[3-(aminometil)fenil]-N'-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆): d 10.28 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.21 (m, 3H), 7.84 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.03 (s, 6H), 3.39 (m, 2H), 1.53 (m, 4H). Nota: todos los picos son muy amplios y no están separados.
60	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-[3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.0-10.2 (br., 2H), (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s,

		3H), 3.37 (s, 2H), 2.31 (br., 4H), 1.48 (m, 8H), 1.39 (br., 2H).
61	N-(4-{{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil}-N'-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 10.0-10.2 (br., 2H), 8.46 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.42 (br., 4H), 1.69 (br, 4H), 1.48 (s, 4H)

Ensayos

[0541] Se realizaron los ensayos de quinasa mediante la medición de la incorporación de ATP γ -³³P en proteína básica de mielina (MBP) inmovilizada. Se cubrieron placas de 384 pocillos de alta unión blancas (Greiner) con MBP (Sigma #M-1891) mediante incubación de 60 μ l/pocillo de MBP 20 μ g/ml en solución salina tamponada Tris (TBS; 50 mM Tris pH 8,0, NaCl 138 mM, KCl 2,7 mM) durante 24 horas a 4°C. Se lavaron las placas 3 veces con 100 μ l de TBS. Se llevaron a cabo reacciones de quinasa en un volumen total de 34 μ l en tampón de quinasa (Hepes 5 mM pH 7,6, NaCl 15 mM, gamma globulina bovina al 0,01% (Sigma #I-5506), MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Triton X-100 al 0,02%). Se realizaron diluciones de los compuestos en DMSO y se añadieron a los pocillos del ensayo hasta una concentración final de DMSO del 1%. Se midió cada punto de los datos por duplicado, y se realizaron por lo menos dos ensayos duplicados por cada determinación de compuesto individual. Se añadió la enzima hasta concentraciones finales de, por ejemplo, 10 nM ó 20 nM. Se añadió habitualmente una mezcla de ATP sin marcar y ATP γ -³³P para empezar la reacción (2X10⁶ cpm de ATP γ -³³P por pocillo (3000 Ci/mmol) y 10 μ M ó 30 μ M de ATP sin marcar. Se llevaron a cabo reacciones durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Se lavaron las placas 7 veces con TBS, seguido por la adición de fluido de centelleo 50 μ l/pocillo (Wallac). Se leyeron las placas utilizando un contador Wallac Triux. Este sólo es un formato de tales ensayos, son posibles otros diversos formatos, tal y como conoce un experto en la técnica.

[0542] El procedimiento del ensayo anterior puede utilizarse para determinar la IC₅₀ para inhibición y/o la constante de inhibición, K_i. La IC₅₀ se define como la concentración de compuesto requerida para reducir la actividad enzimática al 50% bajo las condiciones del ensayo. Composiciones de ejemplo tienen IC₅₀ de, por ejemplo, menos de 100 μ M aproximadamente, menos de 10 μ M aproximadamente, menos de 1 μ M aproximadamente, y adicionalmente por ejemplo teniendo IC₅₀ de menos de 100 nM aproximadamente, y más adicionalmente, por ejemplo, menos de 10 nM aproximadamente. Puede determinarse la K_i para un compuesto a partir de la IC₅₀ basándose en tres supuestos. Primero, sólo una molécula de compuesto se une a la enzima y no hay cooperatividad. Segundo, se conocen las concentraciones de la enzima activa y del compuesto evaluado (es decir, no existen cantidades significativas de impurezas o formas inactivas en las preparaciones). Tercero, la velocidad enzimática del complejo enzima-inhibidor es cero. Los datos de la velocidad (es decir, la concentración de compuesto) se adaptan a la ecuación:

$$V = V_{\max} E_0 \left[I - \frac{(E_0 + I_0 + K_d) - \sqrt{(E_0 + I_0 + K_d)^2 - 4E_0 I_0}}{2E_0} \right]$$

en la que V es la velocidad observada, V_{max} es la velocidad de la enzima libre, I₀ es la concentración del inhibidor, E₀ es la concentración de la enzima, y K_d es la constante de disociación del complejo enzima-inhibidor.

Ensayos de especificidad de quinasa:

[0543] Se investigan la actividad de quinasa y la inhibición de compuesto utilizando uno o más de los tres formatos de ensayo descritos más adelante. Se seleccionan las concentraciones de ATP para cada ensayo para que sean cercanas a la constante de Michaelis-Menten (K_M) para cada quinasa individual. Se realizan experimentos de dosis-respuesta a 10 concentraciones diferentes de inhibidor en un formato de placas de 384 pocillos. Se adaptan los datos a la siguiente ecuación de cuatro parámetros:

$$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^H)$$

en la que Y es la señal observada, X es la concentración de inhibidor, Min es la señal de fondo en ausencia de enzima (0% de actividad enzimática), Max es la señal en ausencia de inhibidor (100% de actividad enzimática), IC₅₀ es la concentración de inhibidor en el 50% de la inhibición de la enzima y H representa la pendiente de Hill empírica para medir la cooperatividad. Habitualmente H está próxima a la unidad.

Ensayo de c-Met

[0544] Se valoró la actividad bioquímica de c-Met utilizando un formato de ensayo de Quinasa Quimioluminiscente Acoplada a Luciferasa (LCCA) tal y como se ha descrito anteriormente. De nuevo, se midió la actividad de quinasa como el porcentaje de ATP restante después de la reacción de la quinasa. Se detectó el ATP restante mediante quimioluminiscencia de acoplada a luciferasa-luciferina. Específicamente, la reacción se inició mezclando compuestos de la prueba, ATP 1 μ M, poli-EY 1 μ M y c-Met 10 nM (dominio de quinasa P948-S1343 de c-Met humano expresado en baculovirus) en un tampón de ensayo de 20 μ L (Tris-HCl 20 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, Triton X-100 al 0,02%, DTT 100 mM, MnCl₂ 2 mM). Se incubó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas después de lo cual se añaden 20 μ L de una mezcla de luciferasa-luciferina y se lee la señal quimioluminiscente utilizando un lector Wallac Victor. La mezcla de luciferasa-luciferina consiste en REPES 50 mM, pH 7,8, ácido oxálico 8,5 μ g/ml (pH 7,8), DTT 5 (ó 50) mM, Triton X-100 al 0,4%, coenzima A 0,25 mg/ml, AMP 63 μ M, luciferina 28 μ g/mL y 40.000 unidades de luz/mL de luciferasa.

Ensayo de KDR

[0545] Se valoró la actividad bioquímica de KDR utilizando un formato de ensayo de Quinasa Quimioluminiscente Acoplada a Luciferasa (LCCA). Se midió la actividad de quinasa como el porcentaje de ATP restante después de la reacción de la quinasa. Se detectó el ATP restante mediante quimioluminiscencia acoplada a luciferasa-luciferina. Específicamente, la reacción se inició mezclando compuestos de prueba, ATP 3 μ M, poli-EY 1,6 μ M y KDR 5 nM (dominio de quinasa D807-V1356 de KDR humana expresada en baculovirus) en un tampón de ensayo de 20 μ L (Tris-HCl 20 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, Triton X-100 al 0,01%, DTT 1 mM, MnCl₂ 3 mM). Se incubó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas después de lo cual se añaden 20 μ L de mezcla luciferasa-luciferina y se lee la señal quimioluminiscente utilizando un lector Wallac Victor². La mezcla de luciferasa-luciferina consiste en HEPES 50 mM, pH 7,8, ácido oxálico 8,5 μ g/ml (pH 7,8), DTT 5 (ó 50) mM, Triton X-100 al 0,4%, coenzima A 0,25 mg/ml, AMP 63 μ M, luciferina 28 μ g/mL y 40.000 unidades de luz/mL de luciferasa.

Ensayo de flt-4

[0546] Se valoró la actividad bioquímica para flt-4 utilizando un protocolo de Tirosina Quinasa de Alphascreen. La tecnología AlphaScreenTM (Perkin Elmer) es un ensayo de proximidad que emplea micropartículas. El oxígeno singlete derivado de una perla donante después de la excitación por láser da lugar a quimioluminiscencia cuando está en proximidad (100 Å) de una perla aceptora debido a las interacciones biomoleculares. Para el ensayo de Fit-4, se utilizaron perlas donantes recubiertas con estreptavidina y perlasceptoras recubiertas con anticuerpo PY100 antifosfotirosina (Perkin Elmer). Se utilizó poli(Glu, Tyr) 4:1 biotinilado (Perkin Elmer) como sustrato. Se midió la fosforilación de sustrato mediante la adición de perlas donantes/ceptoras por quimioluminiscencia después de la formación de complejo de perlas donantes-ceptoras. Se combinaron los compuestos de prueba, ATP 5 μ M, poli(Glu, Tyr) biotinilado 3 nM y Fit-4 (dominio de quinasa D725-R¹298 de Fit-4 humana expresada en baculovirus) 1 nM, en un volumen de 20 μ L en una placa de microtitulación de unión al medio, blanca de 384 pocillos (Greiner). Se incubaron las mezclas de la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se detuvieron las reacciones mediante la adición de 10 μ L de la suspensión de perlas de AlphaScreen 15-30 mg/ml que contenía Hepes 75 mM, pH 7,4, NaCl 300 mM, EDTA 120 mM, BSA al 0,3% y Tween-20 al 0,03%. Después de 2-16 horas de incubación a temperatura ambiente se leyeron las placas utilizando un lector AlphaQuest (Perkin Elmer). Los valores de IC₅₀ se correlacionan bien con aquellos determinados por los ensayos radiométricos.

Ensayo de flt-3

[0547] Se valoró la actividad bioquímica para flt-3 utilizando un formato de ensayo de Quinasa Luminiscente Acoplada a Luciferasa (LCCA). La actividad de quinasa se midió como el porcentaje de ATP restante después de la reacción de la quinasa. El ATP restante se detectó mediante la quimioluminiscencia acoplada a luciferasa-luciferina. Específicamente, la reacción se inició mezclando los compuestos de prueba, ATP 5 μ M, poli-EY 3 μ M y Fit-3 5 nM (dominio de quinasa R⁵71-S993 de Fit-3 humana expresado en baculovirus) en un tampón de ensayo de 20 μ L (Tris-HCl 20 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, Triton X-100 al 0,01%, DTT 1 mM, MnCl₂ 2 mM). La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se añaden 20 μ L de una mezcla de luciferasa-luciferina y la señal luminiscente se lee utilizando un lector Wallac Victor². La mezcla de luciferasa-luciferina consiste en HEPES 50 mM, pH 7,8, ácido oxálico 8,5 μ g/mL (pH 7,8), DTT 5 (ó 50) mM, Triton X-100 al 0,4%, coenzima A 0,25 mg/mL, AMP 63 μ M, luciferina 28 μ g/mL y 40.000 unidades de luz/mL de luciferasa.

Ensayo de c-Kit

[0548] Se valoró la actividad bioquímica de c-Kit utilizando la tecnología AlphaScreenTM (Perkin Elmer) descrita anteriormente. Se combinaron los compuestos de prueba, ATP, poli(Glu, Tyr) biotinilado y la quinasa c-Kit en un volumen de 20 μ L en una placa de microtitulación de unión al medio blanca de 384 pocillos (Greiner). Las mezclas de reacción se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 10 μ L de una suspensión de perlas AlphaScreen 15-30 mg/mL que contenía Hepes 75 mM, pH 7,4, NaCl 300

mM, EDTA 120 mM, BSA al 0,3% y Tween-20 al 0,03%. Después de 16 horas de incubación a temperatura ambiente se leyeron las placas utilizando un lector AlphaQuest (Perkin Elmer).

Relaciones de las actividades de las estructuras

5 [0549] La tabla 4 muestra los datos de las relaciones de las actividades de las estructuras para los compuestos seleccionados de la descripción. La entrada 289 se refiere al compuesto de la invención. La inhibición se indica como IC_{50} con la siguiente clave: A = IC_{50} inferior a 50 nM, B = IC_{50} superior a 50 nM, pero inferior a 500 nM, C = IC_{50} superior a 500 nM, pero inferior a 5000 nM, y D = IC_{50} superior a 5.000 nM. Dependiendo de la funcionalidad
10 sobre la quinazolina o la quinolina, los compuestos de ejemplo de la descripción muestran la selectividad por cualquiera entre c-Met, KDR, c-Kit, flt-3, y flt-4. Las abreviaturas para las enzimas indicadas en las Tablas 2-3 se definen de la siguiente manera: c-Met se refiere a al receptor quinasa del factor de crecimiento de hepatocitos; KDR se refiere a la receptor tirosina quinasa del dominio de inserción de quinasa; flt-4, tirosina quinasa 4 de tipo fms, representativa de la familia FLK de las tirosina quinasas receptoras; c-Kit, también denominada receptor del factor de células madre o receptor del factor steel, y flt-3, tirosina quinasa 3 de tipo fms. Las celdas vacías en las tablas
15 indican únicamente falta de datos.

Tabla 4

Entrada	Nombre	c-Met	KDR	c-Kit	flt3	flt4
1	N-[(3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(3aR,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilmetil]oxi} quinazolin-4-il]oxi]fenil]amino]carbonotioil]-2-fenilacetamida		A			A
2	N-[(3-fluoro-4-[(7-[(3aR,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]fenil]amino]carbonotioil]-2-fenilacetamida	A	A	A		A
3	N-{ [(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)(metil)amino]carbonotioil]-2-fenilacetamida	C				
4	1 -(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)imidazolidin-2-ona	C		C	C	
5	1 -(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-3-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona	C		B	C	
6	1 -(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-3-(fenilacetil)imidazolidin-2-ona	B				
7	[(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)amino](oxo)acetato de etilo	B	B	C		B
8	N-{ [(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]amino]-3-fluorofenil)amino] carbonotioil]-2-fenilacetamida	A	B	C		B
9	N'-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N-metil-N-(2-feniletil)sulfamida	C				
10	N-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-3-(fenilmetil)- 1 ,2,4-oxadiazol-5-amina	C		B	C	
11	1 -(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)piperidin-2-ona	C		C	C	
12	N-(4-{[6,7-is(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(fenilmetil)etandiamida	B	B	B	C	B
13	N-(4-{[6,7-is(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-4-fenil-1,3-tiazol-2-amina	C		C	B	
14	N-(4-{[6,7-is(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(2-feniletil)etandiamida	A	A	A	C	A
15	N-(4-{[6,7-is(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- 1 –fenilmetansulfonamida	C		C	B	
16	N-(4-{[6,7-is(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-2-feniletansulfonamida	C		C	C	
17	4-{[6,7-is(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluoro-N-(fenilmetil)bencenosulfonamida	C		C	C	
18	4-{[6,7-is(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluoro-N-metil-N-(fenilmetil)enzenesulfonamida	C		C	C	
19	4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro-N-(2-feniletil)bencenosulfonamida	C		C	C	
20	4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro-N-metil-N-(2-feniletil)bencenosulfonamida	C		C	C	
21	4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro-N-(3-fenilpropil)bencenosulfonamida	C				
22	1-(4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona	C		C	B	
23	4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil (fenilmetil)carbamato	C				
24	4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil (2-feniletil)carbamato	C				
25	4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro-N-metil-N-(3-fenilpropil)bencenosulfonamida	C				
26	N-(4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-feniletandiamida	B	D	C		C

27	4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]aminol-N-(3-fenilpropil)benzamida	C				
28	N-{ [(3-fluoro-4-{ [7-{ [(2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metiloxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi }fenil)amino]carbonotioil } -2-fenilacetamida	A	A	A	A	A
29	N-[(Z)-[(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi1-3-fluorofenil)amino](imino)metil]-2-fenilacetamida	C				
30	4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi1-3-fluoro-N-[2-(feniloxi)etil]bencenosulfonamida	C				
31	Este tipo de nomenclatura multiplicativa no está soportada por la versión actual!	C				
32	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -3-fluorofenil)-3-fenilpropan-1-sulfonamida	C				
33	N-2-4(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi1-3-fluorofenil)sulfonil]-N-fenilglicinamida	C				
34	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)-2-fenilacetamida	C				
35	N-{ [(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)amino]carbonotioil)-2-fenilacetamida	A	C	D		C
36	6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -1,3-benzotiazol-2-amina	C		C	C	
37	6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi1-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina	C		C	C	
38	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida	B	C	D		B
39	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -3-fluorofenil)-N'-(2-morfolin-4-iletil)etandiamida	C		B	B	
40	{ 2- [(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi1-3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}(fenilmetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo	C				
41	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -3-fluorofenil)-N-2-(fenilmetil)glicinamida	B				
42	N-2--acetil-N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi1-3-fluorofenil)-N-2--(fenilmetil)glicinamida	C				
43	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -1,3-benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida	B				
44	1,1-dimetiletil { 2-[(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)amino]-2-oxoetil} (fenilmetil)carbamato	C				
45	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)-N-2--(fenilmetil)glicinamida	C				
46	N-2--acetil-N-(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)-N-2-(fenilmetil)glicinamida	C				
47	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)-3-fenilpropanamida	C				
48	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)-4-fenilbutanamida	C				
48	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)-N-2--metil-N-2--(fenilmetil)glicinamida	C				
50	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -3-fluorofenil)-N'-{2-[4-(metiloxi)fenil]etil} etandiamida	C		C	C	
51	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -3-fluorofenil)-N-2--metil-N-2--(fenilmetil)glicinamida	B	A	B	B	A
52	N-{ [(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]amino }fenil)amino]carbonotioil } -2-fenilacetamida	A	B	B	C	A
53	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-fenilpropanamida	C				
54	N-{ [(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)amino]carbonotioil } -2-	A	B	C		B

	fenilacetamida					
55	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)etandiamida	A	B	B		B
56	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)etandiamida	C				
57	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etandiamida	B	B	C		C
58	N'-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N-(2-feniletíl)-N-(fenilmetil)sulfamida	1470.06				
59	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N-2--(trifluoroacetil)glicinamida	B	C	B		B
60	N- { 24(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)amino]-2-oxoetilbenzamida	B	A	A	A	A
61	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } piridin-3-il)-M-(4-fluorofenil)propandiamida	A	B	B		B
62	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'[(2S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]etandiamida	C				
63	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-[2-(4-metilfenil)etil]etandiamida	C		C	C	
64	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(2-fenilpropil)etandiamida	B	A	B	B	B
65	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-[2-(4-clorofenil)etil]etandiamida	A	C	B	C	C
66	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N,N'-bis(fenilmetil)sulfamida	C				
67	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N,N'-bis(2-feniletíl)sulfamida	C				
68	[(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)amino](oxo)acetato de etilo	C				
69	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(2-feniletíl)etandiamida	C				
70	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)propandiamida	A	B	B		C
71	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-[(2R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]etandiamida	B	D	B		C
72	N-(4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]etandiamida	C		C	C	
73	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N42-(feniloxi)etil]etandiamida	B	B	B		C
74	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-[2-hidroxi-1-(fenilmetil)etil]urea	B				
75	1-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona	B	B	B	B	B
76	N'-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N-metil-N-(2-feniletíl)etandiamida	A	B	B	B	B
77	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-{ [3-(trifluorometil)fenil]metil } etandiamida	B		B	B	
78	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]etandiamida	C		A	B	
79	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-3-oxo-4-fenilbutanamida	C				
80	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	C				
81	6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-3/1]oxi } 1-5-fluoro-N-[2-(feniloxi)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina	B				
82	6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-fluoro-N-	C				

	(2-piperidin-1-iletel)-1,3-benzotiazol-2-amina					
83	6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-fluoro-N-metil-N-(2-feniletel)-1,3-benzotiazol-2-amina	C				
84	6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-fluoro-N-(2-pirrolidin-1-iletel)-1,3-benzotiazol-2-amina	C				
85	6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-fluoro-N- { [3-(trifluorometil)fenil]metil } -1,3-benzotiazol-2-amina	C				
86	6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-fluoro-N- { 2-[3-(trifluorometil)fenil] etil } -1,3-benzotiazol-2-amina	C				
87	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)propandiamida	C				
88	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2- [3-(trifluorometil)fenil]acetamida	C	A	B	B	B
89	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N-2--- { [3-(trifluorometil)fenil]metil } glicinamida	B	A	B	B	A
90	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N-2--(2-feniletel)glicinamida	B				
91	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N-2-- { 2-[3-(trifluorometil)fenil]etil } glicinamida	B	B	B	B	A
92	{ 2-[(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)amino]-2-oxoetil } (fenilmetil)carbamato de 1,1-dimetiletel	C				
93	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N-2--(fenilmetil)glicinamida	C				
94	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2- [3,5-bis(trifluorometil)fenil] acetamida	C	B	B	D	C
95	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]acetamida	A	A	B	B	B
96	N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi } quinolin-4-il]oxi } fenil } -N'-(2-feniletel)etandiamida	A	A	A	A	A
97	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ilmetil)etandiamida	C				
98	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil]etandiamida	B	B	B	A	B
99	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N-2--metil-N-2--- { [3-(trifluorometil)fenil] metil } glicinamida	C				
100	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N-2--metil-N-2--- { 2-[3-(trifluorometil)fenil]etil } glicinamida	C				
101	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N-2--metil-N-2--(2-feniletel)glicinamida	C				
102	1-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona	B	B	B	B	C
103	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } piridazin-3-il)-N-(4-fluorofenil)propandiamida	A	C	B	A	C
104	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(2-clorofenil)propandiamida	B				
105	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(3-clorofenil)propandiamida	C				
106	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N-2--metil-N-2--(fenilmetil)glicinamida	C				

107	N-(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(4-clorofenil)propandiamida	B				
108	(2E)-N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi }fenil)-2-[(metiloxi)imino]propanamida	B	B			
109	(2E)-N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi }fenil)-2-[(etiloxi)imino]propanamida	B	A			
110	(2E)-N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi }fenil)-2-{ [(fenilmetil)oxi]imino }propanamida	B	B			
111	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi }fenil)-1-(fenilmetil)prolinamida	C	C			
112	1-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi }fenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona	B	C	B	C	C
113	1-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi }fenil)-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona	C	C			
114	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } fenil)-4-(fenilmetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina	C	B			
115	6,7-bis(metiloxi)-4-({4-[4-(fenilmetil)piperazin-1-il] fenil } oxi)quinolina	C	C			
116	1-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } fenil) -4-(fenilmetil)piperazin-2-ona	C	C			
117	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } fenil)-N-2--(fenilmetil)alaninamida	C	C			
118	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } fenil)-N-2---metil-N-2--(fenilmetil)alaninamida	C	C			
119	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } fenil)-N-2--(fenilmetil)leucinamida	C	C			
120	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } fenil)-N-2--metil-N-2--(fenilmetil)leucinamida	C	C			
121	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } fenil)-N-2--(fenilmetil)valinamida	C	C			
122	N-[5-cloro-6-({ 6-(metiloxi)-4-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-7-il } oxi)piridin-3-il]-N'-(4-fluorofenil)propanediamida	C	C			
123	1-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } fenil)-4-(fenilmetil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona	C	C			
124	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(2-feniletil)etandiamida	A	A	A	A	A
125	N-(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	B	A	B
126	N-(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	C	C			
127	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } fenil)-N-2--metil-N-2--(fenilmetil)valinamida	C	C			
128	(2E)-N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } fenil)-2-[(feniloxi)imino]propanamida	C	A			
129	(2E)-N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } fenil)-2-fenil-2-{ [(fenilmetil)oxi]imino } etanamida	B	C			
130	6,7-bis(metiloxi)-4-({4-[4-(fenilmetil)piperidin-1-il]fenil } oxi)quinolina	C	C			
131	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-{ [2-(1-metiletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]metil } etandiamida	B	B			
132	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-[(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil]etandiamida	B	C			
133	4-({4-{ [3-cloro-5-(13-[(4-fluorofenil)amino]-3-oxopropanoil } amino)piridin-2-il]oxi } -6-(metiloxi)quinolin-7-il] oxi }metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	B	C			

134	N-[5-cloro-6-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)piperidin-3-il-N'-(4-fluorofenil)propandiamida	A	B	B	A	
135	N-{ 5-cloro-6-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi-1-quinolin-4-il}oxi]piperidin-3-il-N'-(4-fluorofenil)propandiamida	A	B	B	A	
136	N-(4-1[7- { [3-(dietilamino)propil]oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il] oxi} -3-fluorofenil)-N'-(2-feniletil)etandiamida	A	A	A	B	A
137	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil] -N'-(2-feniletil)etandiamida	A	A	A	B	A
138	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil] -N'-(2-feniletil)etandiamida	A	A	A	A	
139	N-(4-{ [7- { [2-(dietilamino)etil]oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -3-fluorofenil)-N'-(2-feniletil)etandiamida	A	A	A	A	A
140	N' - {3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi } quinolin-4-il)oxi]fenil]-N-metil-N-(2-feniletil)etandiamida	A	A			B
141	N-(3-fluoro-4- f [7-({ [(3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinolin-4-il] oxi }fenil)-N'-(2-feniletil)etandiamida	A	A	A	A	A
142	N-(3-fluoro-4- f [7-(f [(3aR,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilimetil } oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi } fenil)-N'-(2-feniletil)etandiamida	A	A	A	A	A
143	2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N- { 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7- f [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi }quinolin-4-il)oxi]fenil } -2-oxoacetamida	A	A			
144	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-2-oxo-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)acetamida	A	A	A	A	A
145	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-2-oxo-2-(2-fenilmorfolin-4-il)acetamida	A	B	B	B	
146	N-[2-(dimetilamino)-2-feniletil]-N'-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]etandiamida	A	A	B	A	
147	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(2-oxo-2-feniletil)etandiamida	A	B	B	B	B
148	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -5-cloropiridin-3-il)-2,2-difluoro-N'-(4-fluorofenil)propandiamida	C	C			
149	N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi} quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(fenilmetil)etandiamida	A	A	A	B	A
150	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7- [(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-[2-(2-fluorofenil)etil]etandiamida	A	A	A	A	A
151	N-[2-(3-clorofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	A
152	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-{ 2-[2-(metiloxi)fenil]etil } etandiamida	A	A	A	A	A
153	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]-N'-(2-piridin-3-iletil)etandiamida	A	B	B	B	
154	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7- [(piperidin-4-	A	A	A	B	A

	ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(fenilmetil)etandiamida					
155	N- { 2[2,5-bis(metiloxi)fenil]etil } -N'- [3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]etandiamida	A	A	A	A	A
156	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'- { 2-[2-(trifluorometil)fenil]etil } etandiamida	A	A	A	A	C
157	N- { 2-[2-(etiloxi)fenil]etil } -N'- [3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	A
158	N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]etandiamida	A	B	B	A	B
159	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-[(1S)-2-(4-metilfenil)-1-feniletil]etandiamida	B	C			
160	N-[2-(4-clorofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	B
161	Ácido ({ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-1[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]amino)(oxo)acético	B	C			
162	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-[2-(3-fluorofenil)etil]etandiamida	A	A			A
163	N-[(2-clorofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-(16-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	B	A
164	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'- { 2-[3-(metiloxi)fenil]etil]etandiamida	A	A	A	A	A
165	N-(1,2-difeniletil)-N'[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]etandiamida	A	A	B	B	C
166	N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	B	B	A	B
167	N- { 2-[3,4-bis(metiloxi)fenil]etil } -N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]etandiamida	A	B	B	B	
168	N-[2-(4-etilfenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]etandiamida	A	B	B	B	C
169	N- { 2[4-(etiloxi)fenil]etil } -N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	B	C	B	B	
170	N-{2-[4-(etiloxi)-3-(metiloxi)fenil]etil}-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]etandiamida	A	B	C	B	
171	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'- { 2-[4-(feniloxi)fenil]etil]etandiamida	B	C	C	C	
172	N- { 2[3-(etiloxi)-4-(metiloxi)fenil]etil } -N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]etandiamida	A	C	B	B	
173	N- [3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(2-piridin-2-iletal)etandiamida	A	A	A	B	B
174	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(2-piridin-4-iletal)etandiamida	A	B	B	B	C
175	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-[2-(4-fluorofenil)etil]etandiamida	A	A	A	A	A

176	N-[2-(2-bromofenil)etil]-N'-3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	A
177	N-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il) oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	B	A
178	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]-N'-{(2R)-2-fenilpropil] etandiamida	A	A	A	B	A
179	N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil] etandiamida	A	A	A	A	A
180	N- { 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi } quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(2-metilpropil)etandiamida	A	B	B	B	
181	N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil }-N'-(3-metilbutil)etandiamida	A	B	B	B	B
182	N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi } quinolin-4-il)oxi]fenil } -N'-[(2R)-2-fenilpropil] etandiamida	A	A	A	A	A
183	N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N-(2-fenilpropil)etandiamida	A	A	A	A	A
184	N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-N'-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]etandiamida	A	A	A	B	A
185	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il) oxi)fenil] -N'-[(1R)-1-feniletil]etandiamida	A	B	B	B	
186	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-[(1S)-1-feniletil]etandiamida	A	B	A	B	C
187	N-[2-(3-bromofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	A
188	N-[2-(2,6-diclorofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	A
189	N-[2-(1,3-benzodioxo1-5-il)etil]-N'[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	B	A
190	N-{ 5-cloro-6-[(6-(metiloxi)-7- { [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi } quinolin-4-il)oxi]piperidin-3-il]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	B	A	A
191	N-{2-[3-bromo-4-(metiloxi)fenil] etil } -N'- [3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	B	B	B
192	N-{2-[3 ,5-bis(metiloxi)fenil]etil } -N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il) oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	B	B
193	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-[2-(2-metilfenil)etil]etandiamida	A	A	A	B	A
194	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7- [(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-[2-(3-metilfenil)etil] etandiamida	A	A	A	A	A
195	N-[2- [3-(etiloxi)fenil]etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	B	B	B
196	N-[2-(3,4-dimetilfenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-	A	A	B	B	B

	il}oxi)fenilletanediama					
197	N-[2-(2,5-dimetilfenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	A
198	N-(2-[3-cloro-4-(propiloxi)fenil]etil) -N'- [3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]etandiamida	B	C			
199	N- { 2-[4-(butiloxi)-3-clorofenilletil] -N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil] etandiamida	B	C			
200	N- { 2-[4-(1,1-dimetiletel)fenilletil] -N- [3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]etandiamida	B	C			
201	N-[2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil] -N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	B	B	B	B
202	N- [3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7- [(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-{ 2-[4-idroxi-3-(metiloxi)fenil] etil } etandiamida	A	B	B	A	B
203	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]-N'-{ 2-[3-idroxi-4-(metiloxi)fenil] etil } etandiamida	A	B	B	B	B
204	N-[(2,4-diclorofenil)metil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	B
205	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil } etandiamida	A	A	B	A	A
206	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'- [(1R)- 1-(4-metilfenil)etil]etandiamida	A	B	B	B	B
207	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil } etandiamida	A	B	B	B	B
208	N-[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]-N'-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	B
209	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]-1N'-{ (1S)-1-[3-(metiloxi)fenil] etil } etandiamida	A	B	B	B	B
210	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil) oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-[(1R)-1-naftalen-2-iletel]etandiamida	A	B	B	B	
211	N-1 [4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil } -N'- [3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	A
212	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-[(1S)-1-(4-metilfenil)etil] etandiamida	A	B	C	B	
213	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]-N'-{ [6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil } etandiamida	A	B	C	B	B
214	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-[(2-metilfenil)metil]etandiamida	A	A	A	A	B
215	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-[(3-metilfenil)metil]etandiamida	A	A	A	B	A
216	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]-N'-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil] metil } etandiamida	A	A	B	A	A
217	N-[(3,5-diclorofenil)metil]-N'-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	A
218	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-	A	B	B	B	A

	ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]-N'-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] etandiamida					
219	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]-N'-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] etandiamida	A	A	A	A	A
220	N-ciclopentil-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil] etandiamida	A	B	B	B	B
221	N-[1-(4-bromofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]etandiamida	A	B	B	B	B
222	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]-N'-[(2-fluorofenil)etil]etandiamida	A	A	B	B	A
223	N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]etandiamida	A	A	A	A	
224	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]-N'-[(4-fluorofenil)etil]etandiamida	A	A	A	A	A
225	N-[(2,3-difluorofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]etandiamida	A	A	B	B	A
226	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]-N'-[2-(feniloxi)etil]etandiamida	A	A	A	A	A
227	N-(2,2-difeniletil)-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]etandiamida	A	B	B	A	B
228	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]-N'-[2-(4-(metiloxi)fenil)etil] etandiamida	A	B	B	B	B
229	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]-N'-[2-(fenilpropil)etandiamida	A	A	A	A	A
230	N-[2-(4-bromofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]etandiamida	A	A	B	B	B
231	N-(4-{ [7-{ (1-etilpiperidin-4-il)metil]oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-2-oxo-2-(2-fenilmorfolin-4-il)acetamida	A	B	B	B	B
232	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi]fenil]-N'-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil } etandiamida	A	A	B	A	B
233	N-[(3,5-difluorofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]etandiamida	A	A	A	B	A
234	N-[(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)etil] -N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]etandiamida	A	A	B	A	B
235	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } -3-fluorofenil)-N'-[2-(dimetilamino)-2-feniletil]etandiamida	B	B	B	A	
236	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]-N'-[4-(metiloxi)fenil]metil } etandiamida	A	A	A	B	B
237	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]-N'-[4-(trifluorometil)fenil]metil } etandiamida	A	B	B	B	A
238	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]-N'-[3-(metiloxi)fenil]metil } etandiamida	A	A	A	A	B
239	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi]fenil]-N'-[3-(trifluorometil)fenil]metil } etandiamida	A	A	A	A	B

240	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil }metil)etandiamida	A	A	A	A	A
241	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]-N'-{ [2-(metiloxi)fenil]metil } etandiamida	A	A	A	A	A
242	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]-N'-{ [2-(trifluorometil)fenil]metil }etandiamida	A	A	A	A	A
243	N-[(3-clorofenil)metil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	B	B
244	N- [3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]-N'-({ 2-[(trifluorometil)oxi]fenil }metil)etandiamida	A	A	A	A	A
245	N-[(2-clorofenil)metil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil] etandiamida	A	A	A	A	A
246	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]-N'-({ 4-[(trifluorometil)oxi]fenil }metil)etandiamida	A	B	B	B	B
247	N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7- { [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi } quinolin-4-il)oxi]fenil } -N'- { [4-(metiloxi)fenil]metil }etandiamida	A	B	A	B	
248	N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7- { [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi } quinolin-4-il)oxi]fenil } -N'- { [4-(metiloxi)fenil]metil }etandiamida	A	B	B	B	B
249	N-(4-{ [7-[(azetid-3-ilmetil)oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi }-3-fluorofenil)-N'-(2-feniletil)etandiamida	A	A			
250	N-(3-fluoro-4-{ [7- { [(1-metilazetid-3-il)metil] oxi }-6-(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } fenil)-N'-(2-feniletil)etandiamida	A	A	A	A	A
251	N- [3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7- [(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]-N'-(2-hidroxi-2-feniletil)etandiamida	B	B	B	B	
252	N-(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(2,4-difluorofenil)propandiamida	A	C			
253	N'-(6-{ [6,7-bis (metiloxi)quinolin-4-il] oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N-(4-fluorofenil)-N-metilpropandiamida	B	C			
254	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]-N'-[(1R)-1-fenilpropil]etandiamida	A	B	B	B	B
255	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil] -N'- [(1S)-1-fenilpropil] etandiamida	A	B	C	B	
256	N-[(3,4-difluorofenil)metil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	B	A
257	N-[(2,6-difluorofenil)metil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	B	A
258	N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi } quinolin-4-il)oxi]fenil}-N'-[2-(4-fluorofenil)etil]etandiamida	A	A	A	A	A
259	N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi } quinolin-4-il)oxi]fenil } -N'-feniletandiamida	A	B	C	C	A
260	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi] quinolin-4-il }oxi)fenil] -N'-(3-fluorofenil)etandiamida	A	C	B	C	C
261	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]etandiamida	A	C	C	B	B

262	N-[3,4-bis (metiloxifenil)-N'- [3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	C	C	B	B
263	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(3-metilbutil)etandiamida	A	B	A	B	B
264	N-(3 ,3-dimetilbutil)-N'- [3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	B
265	N-[5-cloro-6-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il } oxi)piridin-3-il] -N'- (4-fluorofenil)propandiamida	A	B	B	A	B
266	N-[5-cloro-6-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il } oxi)piridin-3-il]-N'-(4-fluorofenil)propandiamida	A	B	B	A	B
267	N-(5-cloro-6-{ [7- { [3-(dietilamino)propil] oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } piridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)propandiamida	A	B	B	A	B
268	N- [(4-clorofenil)metal]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7- [(piperidin-4-ilmetil)oxi] quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A			
269	N- { [3,5-bis (metiloxifenil)metil]-N- [3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	A		A	
270	N-[(4-butilfenil)metil]-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]etandiamida	A	B	B	B	B
271	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]-N'-[2-(4-metilfenil)etil]etandiamida	A	B	B	A	B
272	N- { [3,5-bis (trifluorometil)fenil]metil } -N'- [3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]etandiamida	A	A	C	B	
273	N- [3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(pirazin-2-ilmetil)etandiamida	B	C	C	B	
274	N- [3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(piridin-2-ilmetil)etandiamida	A	B	B	B	B
275	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinazolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(2-feniletile)etandiamida	A	A	A	A	A
276	N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi } quinazolin-4-il)oxi]fenil } -N'-(2-feniletile)etandiamida	A	A	A	A	A
277	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'- { [2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil } etandiamida	A	A	A	A	A
278	N- { 2-[2-bromo-6-(metiloxifenil) etil]-N'-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il oxi)fenil] etandiamida	A	A	A	A	A
279	N-{ 2-[3 ,4-bis (metiloxifenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]-N-metiletandiamida	B	B	B	A	B
280	N-{2-[5-bromo-2-(metiloxifenil)etil]-N'- [3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]etandiamida	A	A	A	A	A
281	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]-N'-{ [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]etandiamida	A	A	B	A	B
282	N- [5-cloro-6-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)piridin-3-il]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
283	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]-N'-[1-(4-	A	A	B	A	B

	fluorofenil)etil]etandiamida					
284	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]-N'-[(1S)-2-oxo-1-(fenilmetil)-2-pirrolidin-1-ilet]etandiamida	A	C	B	B	C
285	N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(3 aR,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilmetil]oxi}quinazolin-4-il)oxi]fenil} -N'-(2-fenilet)etandiamida	A	A	A	A	A
286	N- [2-(4-aminofenil)etil]-N'-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil] etandiamida	A	B	B	B	B
287	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]-2-oxo-2-[4-(fenilmetil)piperidin- 1 -il] acetamida	A	A	B	A	B
288	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } fenil)-N'-(4-fluorofenil)propandiamida	A	A	A	A	A
289	N-(4-1 [6,7-bis (metiloxi)quinolin-4-il] oxi } fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	5.581
290	N-(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(3-fluorofenil)propandiamida	B	C			
291	N-(6-{ [6,7-bis (metiloxi)quinolin-4-il] oxi}-5-cloropiridin-3-il)-N'-fenilpropandiamida	A	C	B	A	C
292	N-(6-{[6,7-bi s (metiloxi)quinolin-4-il] oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpropandiamida	B	B	B	A	B
293	N-etil-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil] etandiamida	A	B	B	B	B
294	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi] quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(1-metilet)etandiamida	A	B	B	B	C
295	N-butil-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi] quinolin-4-il } oxi)fenil]etandiamida	A	B	B	B	B
296	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-[2-(metiloxi)etil]etandiamida	B	B	B	B	C
297	N-(ciclopropilmetil)-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il }oxi)fenil]etandiamida	A	B	B	B	B
298	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(2-morfolin-4-ilet)etandiamida	B	A	B	A	B
299	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-2-oxo-2-pirrolidin-1-ilacetamida	A	B	B	B	B
300	N-etil-N'-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N-metiletandiamida	A	B	C	B	B
301	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(fenilmetil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	C	B	B	B
302	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-(2-fenilet)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	C	C			
303	N- { 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-fluorofenil } -N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	C	C	B
304	N-(4- { [7- { [2-(dietilamino)etil] oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
305	N-(6- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloropiridin-3-il)-N'-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	B	B	A	
306	N-(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -2-metilpiridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	B	B	C	B
307	N-(4- { [7- { [2-(dietilamino)etil]oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	B	A

308	N-{ 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	B	C	B
309	N- [5-cloro-6-({ 6-(metiloxi)-7-[(fenilmetil)oxi]quinolin-4-il } oxi)piridin-3-il]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	C	C	B	C
310	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi 1fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
311	N-(4-{ [6,7-bis (metiloxi)quinazolin-4-il] oxi } -3 -fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	B	A	A
312	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
313	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
314	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	B	A
315	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
316	N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi } quinazolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
317	N-(4- { [6,7 -bis (metiloxi)quinolin-4-il] oxi}-2-metilfenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	C	A
318	N-(4-fluorofenil)-N'- [2-metil-6-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)piridin-3-il]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	B	B	B
319	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il] oxi}-3-fluorofenil)-N'- (4-fluorofenil)ciclopropan-1, 1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
320	N-(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	C	C	B	C
321	N-[3-fluoro-4-({ 7-(metiloxi)-6-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il 1 oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	B	A	A
322	N-{3-fluoro-4-({ 7-(metiloxi)-6- [(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
323	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3,5-difluorofenil)-N'- (4-fluorofenil)ciclopropan- 1,1-dicarboxamida	A	A	B	A	A
324	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-34] oxi}-2,5-difluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
325	N- { 3-fluoro-4-[(7-(metiloxi)-6- { [(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi}quinazolin-4-il)oxi]fenil]-N-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	B	A	A
326	N-[5-fluoro-2-metil-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	B	B	B
327	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -2,3,5-trifluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	B	B	B
328	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -5-fluoro-2-metilfenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	B	B	C	C
329	N-(4- { [6,7-bis (metiloxi)quinolin-4-il] oxi } -2-	A	B	B	C	B

	cloro-5-metilfenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida					
330	N-(3-fluoro-4-{ [6-hidroxi-7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi }fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
331	N-(4-fluorofenil)-N'-[2-metil-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	B	A
332	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
333	N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi } quinolin-4-il)oxi]fenil } -N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
334	N-{ 3-fluoro-4- [(6-(metiloxi)-7-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil] oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
335	N-(4-fluorofenil)-N'-[4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il } oxi)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
336	N-(4-{ [7-{[3-(dietilamino)propil] oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
337	N-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi 1 -2-cloro-5-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	B	B	C	C
338	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)-2-(metiltio)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	C	C			
339	N-(4-fluorofenil)-N'-(4-{ [2-metil-6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]fenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	C	C			
340	N-(4-{ [2-amino-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	C	C			
341	N-(3-fluoro-4-{ [2-(metilamino)-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	C	C			
342	(1S,2R)-N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il] oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	B	A	A
343	(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A	A	A	A
344	N-(4- { [6- { [3-(dietilamino)propil]oxi } -7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
345	N-(4-{ [6-{ [2-(dietilamino)etil]oxi } -7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
346	4-(3-{ [4-[(2-fluoro-4-{ [(1-{ [(4-fluorofenil)amino] carbonil } ciclopropil)carbonil]amino} fenil)oxi]-6-(metiloxi)quinolin-7-il]oxi]propil)piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	A	A		B	
347	(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A			
348	(1R,2R)-N-(4-{ [7-{ [2-(dietilamino)etil]oxi } -6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-	A	A		B	

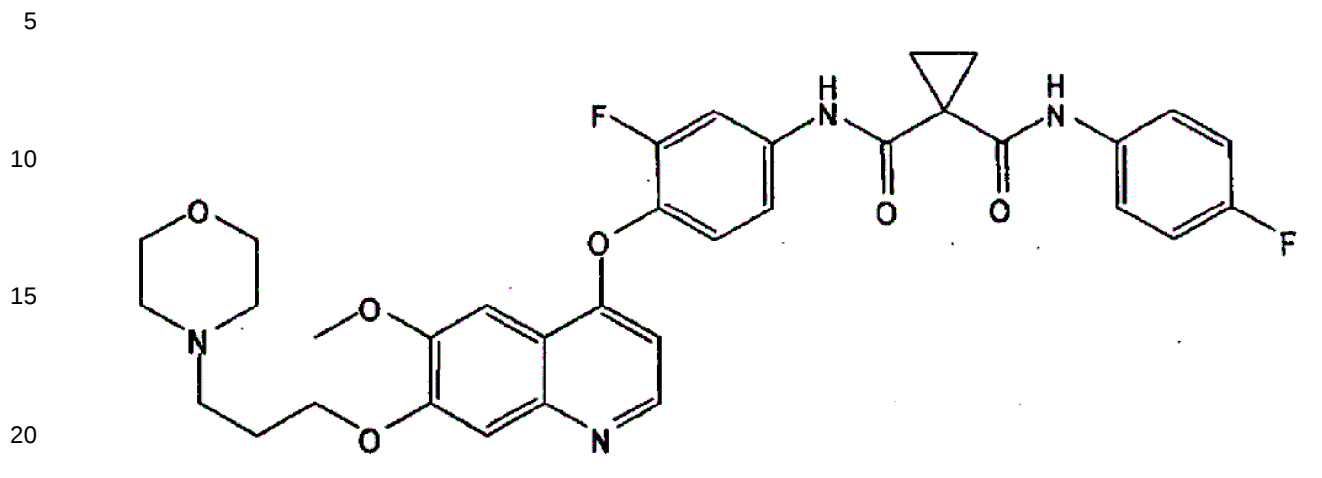
	dicarboxamida					
349	N-(4-{ [7-{ [3-(dietilamino)propil]oxi} -6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
350	N-(4-{ [7-{ [3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
351	4-(3-{ [4-{[2-fluoro-4-{ R(1R,2R)-1-{ [(4-fluorofenil)amino]carbonil }-2-metilciclopropil]carbonil } amino}fenil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-7-il]oxi}propil)piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	A	A		B	
352	N-(4- { [6,7-bis (metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)-1-(fenilmetil)azetidín-3,3-dicarboxamida	A	C		C	
353	N-(4- { [6,7-bis (metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-(4-fluorofenil)azetidín-3,3-dicarboxamida	B	C		C	
354	(1R,2S)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi} quinolin-4-il)oxi]fenil } -N-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
355	(1R,2R)-N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi } quinolin-4-il)oxi]fenil } -N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
356	(1R,2R)-N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi } quinolin-4-il)oxi]fenil } -N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
357	N-(3-fluoro-4-{ [7-{[3-(4-(1-metiletíl)piperazin-1-il]propil } oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
358	N-(4- { [7- { [3-(dietilamino)propil]oxi } -6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
359	(1R,2R)-N-(4-{ [7- { [3-(dietilamino)propil]oxi} -6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
360	(1R,2R)-N-(4-{ [7- { [2-(dietilamino)etil]oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
361	(1R,2S)-N-(4-{ [7- { [3-(dietilamino)propil]oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
362	(1R,2S)-N-(4-{ [7-{ [2-(dietilamino)etil]oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
363	N-(4-{ [7-{ [2-(dietilamino)etil]oxi } -6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi} -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	A	A			
364	(1R,2S)-N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
365	(1r,2R,3S)-N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolín-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	B		B	
366	(1r,2R,3S)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi } quinolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	B		B	

367	(1r,2R,3S)-N- [3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7- [(3-morfolin-4-ilpropil)oxi] quinazolin-4-il } oxi)fenil]-N1-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	B	A		B	
368	(1r,2R,3S)-N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi}]quinazolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		B	
369	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7- [(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il} oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	B	A		B	
370	(2R,3R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7- [(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil] -N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		B	
371	(2R,3R)-N-(4- { [7-{ [3-(dietilamino)propil] oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		B	
372	N-(4-{ [7-{ [3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		B	
373	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		C	
374	(1r,2R,3S)-N-(4-{ [7-{ [3-(dietilamino)propil] oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il] oxi }-3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	B		B	
375	N-(4-{ [7-{ [2-(dietilamino)etil]oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il] oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		C	
376	(1r,2R,3S)-N-(4-{ [7- { [2-(dietilamino)etil]oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	B		B	
377	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il} oxi)fenil] -N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		B	
378	N-(4-{ [7-{ [2-(dietilamino)etil]oxi } -6-(metiloxi)quinazolin-4-il] oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	B		C	
379	N-(4- { [7- { [3-(dietilamino)propil]loxi } -6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		C	
380	N-(4-{ [7-{ [3-(dietilamino)propil]oxi } -6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	A	A		B	
381	N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi } quinazolin-4-il)oxi]fenil } -N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	A	A		B	
382	N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il} oxi)fenil] -N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	A	A		B	
383	(2R,3R)-N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi] quinazolin-4-il } oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		C	

384	N-(4-{ [7-{ [3-(dietilamino)propil] oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	A	A		C	
385	N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi } quinolin-4-il]oxi]fenil } -N'-(4-fluorofenil)ciclobutan-1,1-dicarboxamida	A	A		C	
386	(1R,2R)-N-(4-{ [7-{ [3-(dietilamino)propil]oxi } -6-(metiloxi)quinazolin-4-il] oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
387	(1R,2R)-N-{ 3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-{ [3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi } quinazolin-4-il]oxi]fenil } -N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
388	(2R,3R)-N-(4-{ [7-{ [2-(dietilamino)etil]oxi } -6-(metiloxi)quinazolin-4-il] oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	B	A		C	
389	(2R,3R)-N-(4-{ [7-{ [3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		B	
390	(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-({ 6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil]oxi]quinazolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
391	(2R,3R)-N-(4-{ [7-{ [2-(dietilamino)etil]oxi } -6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi } -3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		B	
392	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-[(4-fluorofenil)metil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	B	B		A	
393	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-(2-morfolin-4-iletil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	C	D		B	
394	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-[2-(piperidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	B	D		B	
395	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	B	C		B	
396	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	B	A		A	
397	N-(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	B	C		B	
398	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-fenilciclopropan-1,1-dicarboxamida	A	A		A	
399	N-[3-(aminometil)fenil]-N'-(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)ciclopropan-1,1-dicarboxamida	B	A		B	
400	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi} fenil)-N'-[3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	B	A			
401	N-(4- { [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)-N'-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropan-1,1-dicarboxamida	A				

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que se representa mediante la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 2. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 3. Compuesto según la reivindicación 1, o una composición farmacéutica según la reivindicación 2, para utilizar en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con actividades celulares no controladas, anormales y/o no deseadas.

4. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 3, en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de estómago.

35 5. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 3, en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de esófago.

6. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 3, en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de riñón.

40 7. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 3, en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de hígado.

8. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 3, en los que la enfermedad o trastorno es carcinoma de ovario.

9. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 3, en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de intestino grueso.

50 10. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 3, en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de cerebro.

11. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 3, en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de pulmón.

55 12. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 3, en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de próstata.

13. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 3, en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de páncreas.

60 14. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 3, en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de piel.

15. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con actividades celulares no controladas, anormales y/o no deseadas.