

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 711**

51 Int. Cl.:

C07D 215/26 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2008 E 08730590 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2125777**

54 Título: **Compuestos espiro sustituidos como inhibidores de la angiogénesis**

30 Prioridad:

14.03.2007 US 894693 P

04.06.2007 US 941699 P

23.02.2008 US 36245

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

02.08.2013

73 Titular/es:

ADVENCHEN LABORATORIES, LLC (100.0%)

9135 RESEDA BLVD, STE 238

NORTHRIDGE, CA 91324, US

72 Inventor/es:

CHEN, GUOQING PAUL

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 416 711 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos espiro sustituidos como inhibidores de la angiogénesis

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos espiro sustituidos (tetracarbono), procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen como ingredientes activos, métodos para el tratamiento de estados de enfermedad asociados con la angiogénesis, tales como cánceres asociados con las proteína tirosina cinasas, con su uso como medicamentos para usar en la producción de la inhibición de los efectos reductores de las tirosina cinasas en animales de sangre caliente tal como los seres humanos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los receptores de tirosina cinasa son enzimas grandes que atraviesan la membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para los factores de crecimiento, un dominio transmembrana, y una porción intracelular que funciona como una cinasa para fosforilar un residuo de tirosina específico en proteínas y por tanto influenciar la proliferación celular. Las tirosina cinasas pueden ser clasificadas como cinasas del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, EGFR, PDGFR, FGFR y erbB2) o cinasas no receptoras (por ejemplo, c-src y bcr-abl). Tales cinasas pueden expresarse de forma aberrante en cánceres humanos comunes tales como cáncer de mama, cánceres gastrointestinales como cáncer, de colon, rectal o de estómago, leucemia, y cáncer de ovario, bronquial o pancreático. La actividad aberrante de erbB2 se ha implicado en cánceres de mama, ovario, de pulmón de células no pequeñas, pancreático, gástrico y de colon.

25 La angiogénesis normal desempeña un papel importante en una variedad de procesos, incluyendo el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas y varios componentes de la función reproductora femenina. La angiogénesis patológica o indeseada se ha asociado con estados de enfermedad que incluyen la retinopatía diabética, psoriasis, cáncer, artritis reumatoide, ateroma. La angiogénesis tumoral, la formación de nuevos vasos sanguíneos y su permeabilidad se regula principalmente por el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (derivado del tumor), que actúa a través de al menos dos receptores diferentes: VEGF-RI (Flt-1); y VEGF-R2 (KDR, Flk-1). El receptor VEGF KDR es muy específico para las células vasculares endoteliales (Endocr. Rev. 1992, 13, 18; FASEB J. 1999, 13, 9).

35 Una gran cantidad de tumores humanos, especialmente los gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha llevado a la hipótesis que el VEGF liberado por las células tumorales estimula el crecimiento de los capilares sanguíneos y la proliferación del endotelio tumoral en una manera paracrina y a través del suministro mejorado de sangre, acelera el crecimiento del tumor. La evidencia directa del papel de VEGF como un factor en la angiogénesis tumoral *in vivo* se muestra en estudios en los que la expresión de VEGF o la actividad de VEGF fue inhibida. Esto se alcanzó con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes VEGFR dominantes-negativos que inhibieron la transducción de la señal, y con técnicas de ARN VEGF antisentido. Todos los enfoques dieron lugar a una reducción en el crecimiento de líneas celulares de glioma u otras líneas celulares de tumor *in vivo* como resultado de la angiogénesis tumoral inhibida.

40 Tres mecanismos principales desempeñan una parte importante en la actividad de los inhibidores de la angiogénesis contra los tumores: 1) Inhibición del crecimiento de vasos, especialmente capilares, en tumores de restos vasculares, con el resultado de que no hay crecimiento neto del tumor debido al balance que se alcanza entre la muerte celular y la proliferación; 2) Prevención de la migración de las células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo a y desde los tumores; y 3) Inhibición de la proliferación celular endotelial, evitando así el efecto estimulante del crecimiento de paracrina ejercido en el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente recubren los vasos.

50 La presente invención se basa en el descubrimiento de compuestos que inhiben sorprendentemente el efecto de VEGF, una propiedad de valor en el tratamiento de estados de enfermedad asociados con la angiogénesis y/o la permeabilidad vascular aumentada como cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, restenosis arterial, enfermedad autoinmunitaria, inflamación aguda, formación excesiva de escaras y adhesiones, linfedema, endometriosis, sangrado uterino disfuncional, enfermedades oculares con proliferación del vaso de la retina.

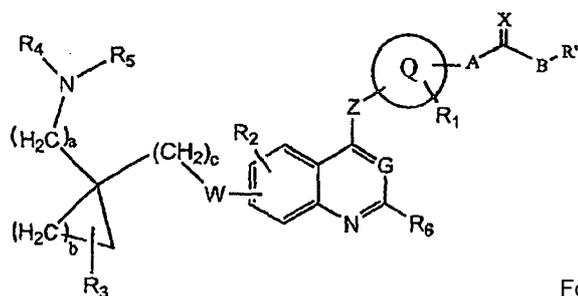
55 Ahora se encontró que los compuestos espiro sustituidos de la fórmula I, descritos más abajo, son una nueva clase de compuestos que tienen propiedades farmacológicas ventajosas e inhiben la actividad de las proteínas tirosina cinasas, tales como VEGFR, EGFR, c-kit, PDGF, FGF, SRC etc. Ellos también pueden ser inhibidores irreversibles de las proteínas tirosina cinasas.

Los ejemplos de compuestos que son similares en estructura a aquellos de la presente invención se describen en las siguientes literaturas: WO9717329, WO9722596, W00047212, WO2002032872, W02004018430, W02005073224, WO2005080377, WO2005097134, WO2005097137, W02005114219, W02005070891, W005021553, W02005063739, WO2005044302, WO2005071017.

WO2005044302 y WO2006071017 describen fenilaminoquinatolinas que se declaran como útiles como inhibidores de E2bB2 y EGFR, respectivamente.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención generalmente se relaciona con los compuestos espiro sustituidos de la Fórmula I



Fórmula I

en donde

A es seleccionado de un enlace directo o $-N(R')$ -;

B es seleccionado de un enlace directo, O, $-N(R')$ -, $-C(=X)$ -, $-C(=X)N(R')$ -, alquenil- $C(=X)$ - inferior o alquenil- $C(=X)N(R')$ - inferior;

X es seleccionado de O o S;

R' es seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, amino, alquilamino, alcoxiamino, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilo inferior, heterociclilo o heterociclilo inferior;

R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alquenilo inferior, o alquinilo inferior;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquil inferior- $OC(=O)$ -, aril $OC(=O)$ -, aril alquenil inferior- $OC(=O)$ -, alquilo inferior- $C(=O)$ -, aril $C(=O)$ -, aril alquenilo inferior- $C(=O)$ -, alquil- SO_2 - inferior, aril SO_2 -, aril alquenil- SO_2 - inferior, alquilo inferior- $C(=O)$ -, aril- $C(=O)$ -, aril alquenilo inferior- $C(=O)$ -, alquil- $N(R)C(=O)$ - inferior, aril- $N(R)C(=O)$ -, o aril alquenil- $N(R)C(=O)$ - inferior; R₄ y R₅ se conectan juntos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros con su nitrógeno unido;

R₆ es seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior;

W y Z son cada uno independientemente seleccionado de O, S, N-R o CH-R;

G es seleccionado de C-R, C-(CN) o N;

a y c son cada uno independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

b es seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5;

el anillo Q es un porción monocíclica, bicíclica o tricíclica de 5 a 13 miembros cuya porción puede ser saturada o insaturada, la cual puede ser aromática o no aromática, y opcionalmente puede contener 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a nuevos compuestos que pueden inhibir la proteína tirosina cinasa, y el uso de estos compuestos para la inhibición de la angiogénesis en el tratamiento de una enfermedad neoplásica o proliferativa o inflamatoria crónica o angiogénica que son causadas por angiogénesis excesiva o inapropiada en un mamífero que lo necesita.

En los compuestos de la Fórmula I,

A es seleccionado de un enlace directo o $-N(R')-$; preferentemente seleccionado de un enlace directo o $-NH-$;
 B es seleccionado de un enlace directo, O, $-N(R')-$, $-C(=X)-$ $-C(=X)N(R')-$, alquenil- $-C(=X)-$ inferior or alquenil- $-C(=X)N(R')-$ inferior; preferentemente seleccionado de $NH-$, $-C(=O)-$, o $-C(=O)NH-$;

X es seleccionado de O o S; preferentemente O;

5 R' es seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, amino, alquilamino, alcoxiamino, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, alquilarilo inferior, heterociclilo o alquilheterociclilo inferior; preferentemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, arilo, arilo inferior, heterociclilo o heterociclilo inferior;

10 R_1 , R_2 y R_3 son cada uno independientemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alquenilo inferior, o alquinilo inferior; preferentemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior;

15 R_4 y R_5 son cada uno independientemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquilo inferior- $OC(=O)-$, aril- $OC(=O)-$, aril alquenil inferior- $OC(=O)-$, alquilo inferior- $C(=O)-$, aril- $C(=O)-$, alquenilo inferior- $C(=O)-$, alquil inferior- SO_2- , aril- SO_2- , aril alquenil inferior- SO_2- , alquilo inferior- $C(=O)-$, aril $C(=O)-$, aril alquenilo inferior- $C(=O)-$, alquilo inferior- $N(R)C(=O)-$, aril- $N(R)C(=O)-$, aril alquenilo inferior- $N(R)C(=O)-$; preferentemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, t-butil- $OC(=O)-$, bencil- $OC(=O)-$ o $CH_3C(=O)-$; R_4 y R_5 se conectan juntos para formar un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros con su nitrógeno unido; preferentemente R_4 y R_5 forman un anillo de 4-6 miembros con su nitrógeno unido;

20 R_6 es seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior; preferentemente es H;

W y Z son cada uno independientemente seleccionado de O, S, N-R o CH-R; preferentemente W y Z son seleccionados de O o N-R;

G es seleccionado de C-R, C-(CN) o N; preferentemente C-R o N

a y c son cada uno independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4; preferentemente 0, 1 o 2;

25 b es seleccionado de 1, 2, 3, 4 o 5; preferentemente 1, 2 o 3;

el anillo Q es una porción monocíclica, bicíclica o tricíclica de 5 a 13 miembros cuya porción puede ser saturada o insaturada, la cual puede ser aromática o no aromática, y opcionalmente puede contener 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S; preferentemente el anillo Q es arilo o porción bicíclica heteroaromática 9-10-miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

El término "halógeno", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo, tal como fluoro y cloro.

35 El término "halógeno-alquilo inferior", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye 1 a 6 alquilo sustituido con halógeno, tal como trifluorometilo.

El término "alquilo inferior", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye 1 a 6 radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen porciones rectas o ramificadas, que incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, y similares.

40 El término "alquenilo inferior", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye grupos alquilo inferior, como se definió anteriormente, que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono, tal como $-CH_2-CH=CH_2$.

45 El término "alquinilo inferior", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye grupos alquilo inferior, se definió anteriormente, que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono, tal como $-CH_2-C\equiv CH$.

50 El término "alcoxi inferior", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye grupos $-O-$ alquilo inferior en donde el alquilo inferior es como el definido anteriormente, tal como metoxi y etoxi.

El término "alcoxialcoxi inferior", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye grupos $-O-$ alquil inferior- $O-$ alquilo inferior en donde el alquilo inferior es como el definido anteriormente, tal como $-OCH_2CH_2OCH_3$.

55 El término "alquenilo inferior", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye 1 a 6 radicales $-CH_2-$ saturados.

El término "amino", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye el grupo -NH_2 , grupo -NH- alquilo inferior, o grupo $\text{-N(alquilo inferior)}_2$ en donde el alquilo inferior es como el definido anteriormente, tal como metilamina y dimetilamina.

5 El término "alquilamino", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye el grupo $\text{-alquilo inferior-NH}_2$, grupo $\text{-alquilo inferior-NH-}$ alquilo inferior, o grupo $\text{-alquilo inferior-N(alquilo inferior)}_2$ en donde el alquilo inferior es como el definido anteriormente, tal como $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$.

10 El término "alcoxi-amino", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye el grupo -O- alquilo inferior- NH_2 , grupo -O- alquilo inferior- NH- alquilo inferior, o grupo -O- alquilo inferior- $\text{N(alquilo inferior)}_2$ en donde el alquilo inferior es como el definido anteriormente, tal como $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$.

15 El término "arilo", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por la eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, preferentemente fenilo, y es no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, ciano, alquilo ciano inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, carboxialquilo, amino, carbamoilo, cabamato, ureído, mercapto, sulfuro, alquisulfonilo inferior, alcanosulfonilo inferior, sulfonamida; arilo incluye un anillo aromático fusionado con un anillo alifático, tal como un anillo saturado o parcialmente saturado, tal como tetrahidronaftilo.

20 El término "heterociclilo", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye anillos no aromáticos, sencillos y fusionados que contienen adecuadamente hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, cada uno independientemente seleccionado de O, N y S, y donde los anillos, pueden estar no sustituidos o sustituidos independientemente, por ejemplo, por hasta tres sustituyentes. Cada anillo heterocíclico tiene adecuadamente de 4 a 7, preferentemente 5 o 6, átomos anulares. Un sistema anular heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y necesitan incluir solamente un anillo heterocíclico que puede estar parcialmente saturado o saturado. El heterociclilo incluye sistemas anulares heteroaromático mono, bicíclicos y tricíclicos que comprenden hasta cuatro, preferentemente 1 o 2, heteroátomos cada uno seleccionado de O, N y S. Cada anillo puede tener de 4 a 7, preferentemente 5 o 6, átomos anulares. Un sistema anular bicíclico o tricíclico puede incluir un anillo carbocíclico. El anillo carbocíclico incluye anillo cicloalquilo, cicloalqueno inferior o arilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pero sin limitación: azetidina, pirrolidina, pirrolidinona, piperidina, piperidinona, piperazina, morfolina, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, imidazolidina, pirazolidina e hidantoína, pirrol, indol, pirazol, indazol, trizol, benzotrizol, imidazol, benzoimidazol, tiofeno, benzotiofeno, tiozol, benzotiozol, furano, benzofurano, oxazol, bezoxazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirimidina, trizina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, indolina, indolinona, benzo-tetrahydrofurano, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, metileno-dioxifenilo. Los anillos heterocíclicos y heterocíclicos pueden ser opcionalmente sustituido y los sustituyentes seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para el arilo.

40 El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye radicales cíclicos que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, que incluyen, pero sin limitarse a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Los grupos cicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos una o más veces, los sustituyentes seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para el arilo, preferentemente halógeno, alquilo inferior.

45 El término "cicloalqueno inferior", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye grupos cicloalquilo, como se definió anteriormente, que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono.

El término "alquilarilo inferior", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye el grupo $\text{-alquilo inferior-}$ arilo en donde alquilo inferior y arilo son como se definió anteriormente.

50 El término "alquilo heterociclilo inferior", como se usa en la presente, a menos que se indique de cualquier otra forma, incluye el grupo $\text{-alquilo inferior-}$ heterociclilo en donde alquilo inferior y heterociclilo son como se definió anteriormente.

55 Varias actividades de inhibición de la tirosina cinasa *in vitro* pueden medirse de acuerdo con la descripción en Rewcastle, GW, J. Med. Chem. 1996, 39, 918-928 y Edwards M, International Biotechnology Lab 5 (3), 19-25, 1987. Oncogene, 1990, 5 : 519-524. The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King 1992. Sambrook y otros, 1989, Molecular cloning-A Laboratory Manual, 2da edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press. O'Reilly y otros, 1992, Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, Nueva York.

El receptor tirosina cinasa pueden obtenerse en forma parcialmente purificada de células A-431 similar a lo descrito por Carpenter y otros, J. Biol. Chem., 1979, 254, 4884, Cohen y otros., J. Biol. Chem., 1982, 257, 1523 y de Braun y otros., J. Biol. Chem., 1984, 259, 2051. Algunas de estas pruebas pueden ser además contratadas con Millipore Upstate Ltd para el tamizaje.

5

Los compuestos enumerados en los Ejemplos tienen una IC50 en el intervalo de actividades de inhibición de sub-nanomol a micromol hacia varios receptores de tirosina cinasa. Por ejemplo:

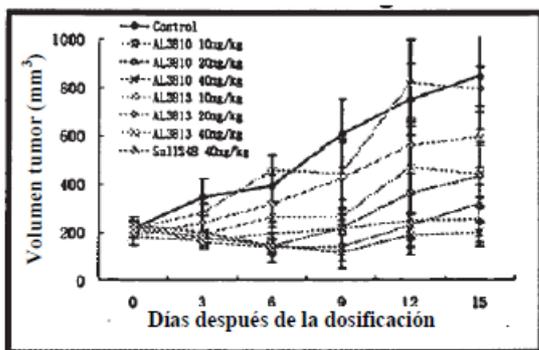
Compuesto	Quinasa	IC50 (nM)
AL3810	cKit(h)	234
AL3810	c-RAF(h)	293
AL3810	Flt1(h)	4
AL3810	Flt4(h)	2
AL3810	KDR(h)	15
AL3810	PDGFR α (h)	219

10 La prueba de actividad antitumoral en animales puede realizarse como sigue:

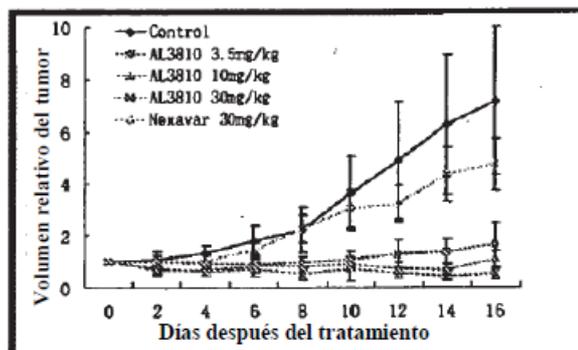
15 Los compuestos se mezclaron con tween 80 y 0.5% CMC como suspensiones. Se usaron ratones desnudos hembra (17-19 g). Fluido ascítico de cáncer de colon humano LOVO (o cáncer de hígado HAC de ratones) se diluyó con 0.9% solución NaCl (1:4), y se inyectaron 0.2 ml a cada ratón subcutáneamente. Los animales completos (n = 12) se separaron como grupo de prueba y control aleatoriamente. Al grupo de prueba se administró fármacos oralmente a una dosificación de 0.5-500 mg/Kg una vez al día a partir del segundo día después de la inyección de tumor por dieciocho días. Los animales se sacrificaron el día 21 y cada tumor se extrajo y se pesó para los dos grupos y se calculó la diferencia en el porcentaje para la actividad antitumoral.

20 Las siguientes son algunas actividades que muestran el modelo animal con mejor eficacia que SU11248 y Nexavar:

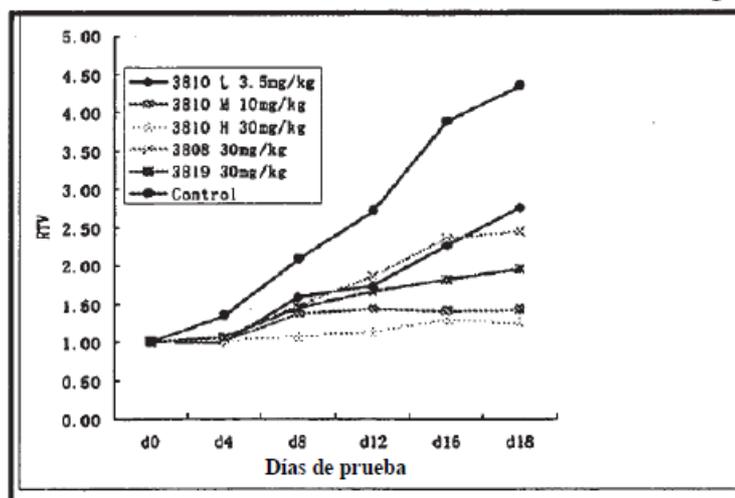
Resultado del xenoinjerto de cáncer de colon humano HT29



Resultado del xenoinjerto de cáncer de hígado humano Bel-7402



Efectos de AL3810 en el xenoinjerto de cáncer de mamas humano MDA-MB-435



- 5 Un compuesto de la presente invención puede usarse en un método para tratar el cáncer en un sujeto, dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto.
- Un compuesto de la presente invención puede usarse en un método para tratar la angiogénesis en un sujeto, dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto.
- 10 Un compuesto de la Fórmula I puede administrarse solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, la posible terapia de combinación toma la forma de combinaciones fijadas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos es escalonada o se administra independientemente una de otra, o la administración combinada de combinaciones fijadas y uno o más agentes terapéuticos.
- 15 Un compuesto de la Fórmula I puede además o en adición ser administrado especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estos. La terapia a largo plazo es igualmente posible ya que es una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió

anteriormente. Otros tratamientos posibles son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o aun terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

5 Un compuesto de acuerdo con la invención no es solo para el manejo en humanos, sino también para el tratamiento de otros animales de sangre caliente, por ejemplo de animales comercialmente útiles. Tal compuesto puede usarse además como un estándar de referencia en los sistemas de prueba descritos anteriormente para permitir una comparación con otros compuestos.

10 Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas resultarán evidentes a aquellos con experiencia en la materia e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1–19, tal como sales de adición ácidas formadas con ácido inorgánico por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p–toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Otras sales pueden usarse, por ejemplo, en el aislamiento o purificación de los compuestos de la fórmula (I) y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

15 Los compuestos de esta invención pueden estar en forma cristalina o no–cristalina, y, si están en forma cristalina, pueden opcionalmente ser hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance los hidratos estequiométricos así como compuestos que contienen una cantidad variable de agua.

20 La inventaron se extiende a todas las formas isoméricas incluyendo los estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de la Fórmula (I) que incluyen enantiómeros y mezclas de estos, por ejemplo, racematos. Las diferentes formas isoméricas pueden ser separadas o resueltas una de otra por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos de síntesis convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétricas.

25 Aquellos con experiencia en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden emplearse para preparar profármacos no tóxicos farmacéuticamente aceptables de los compuestos abarcados por la Fórmula I. Aquellos con experiencia en la materia reconocerán una amplia variedad de solventes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para preparar los solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, aceite mineral, aceites vegetales, y dimetilsulfóxido.

30 Los compuestos de la Fórmula general I pueden administrarse por vía oral, en forma tópica, parenteral, por inhalación o aerosol o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. La administración oral en forma de una píldora, cápsula, elixir, jarabe, pastilla para chupar, trociscos, o similares es particularmente preferida. El término parenteral como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares (por ejemplo, intravenosas), intramusculares, espinales, inyección intratecal o inyección similar o técnicas de infusión. Adicionalmente, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula general I y un portador farmacéuticamente aceptable. Uno o más compuestos de la Fórmula general I pueden estar presentes en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables y si se desea otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la Fórmula general I pueden estar en una forma adecuada para usar por vía oral, por ejemplo, como tabletas, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

45 Las composiciones destinadas para usar por vía oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la fabricación de las composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionan una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se

mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, hidropropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etil, o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

15 Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión de los ingredientes activos en un aceites vegetales, por ejemplo aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente, y los agentes aromatizantes se pueden añadir para proporcionar preparaciones orales agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

20 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión se ilustran por aquellos ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar además en forma de emulsiones aceite-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquis, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, frijol de soya, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones además pueden contener agentes saborizantes y edulcorantes.

30 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes endulzantes, por ejemplo glicerina, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener además un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

35 Los compuestos pueden administrarse además en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal o vaginal y se fundirá por lo tanto en el recto o vagina para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y glicoles de polietileno.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la materia usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados los cuales se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión o solución inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave se puede emplear incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de los inyectables.

45 Los compuestos de la invención pueden administrarse además por vía transdérmica usando métodos conocidos por aquellos con experiencia en la materia (ver, por ejemplo: Chien; "transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp y otros. WO 94/04157 3Mar94).

Los compuestos de la Fórmula general I pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y concentración usada, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. De manera favorable, los adyuvantes, tales como anestésicos locales, agentes conservantes y tampones pueden estar disueltos en el vehículo.

Para la administración a animales no humanos, la composición puede añadirse además al alimento o agua para beber del animal. Sería conveniente formular estas composiciones del alimento o agua para beber del animal e manera que el animal tome una cantidad adecuada de la composición junto con su dieta. Sería conveniente presentar la composición como una premezcla la adición al alimento o agua para beber.

Para todos los regímenes de uso descritos en la presente descripción para los compuestos de la fórmula I, el régimen de dosificación oral diaria sería preferentemente de 0.01 a 200 mg/Kg del peso corporal total. La dosificación diaria para administración por inyección, que incluyen inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y uso de técnicas de infusión sería preferentemente de 0.01 a 200 mg/Kg del peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario sería preferentemente de 0.01 a 200 mg/Kg del peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria sería preferentemente de 0.01 a 200 mg/Kg del peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria sería preferentemente de 0.01 a 200 mg administrado entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica sería preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0.01 a 200 mg/Kg. El régimen de dosificación por inhalación diario sería preferentemente de 0.01 a 200 mg/Kg del peso corporal total.

Se entenderá que, sin embargo, el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Los compuestos preferidos de la invención tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero sin limitarse a biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión a proteínas séricas y vida media *in vitro* e *in vivo* deseables.

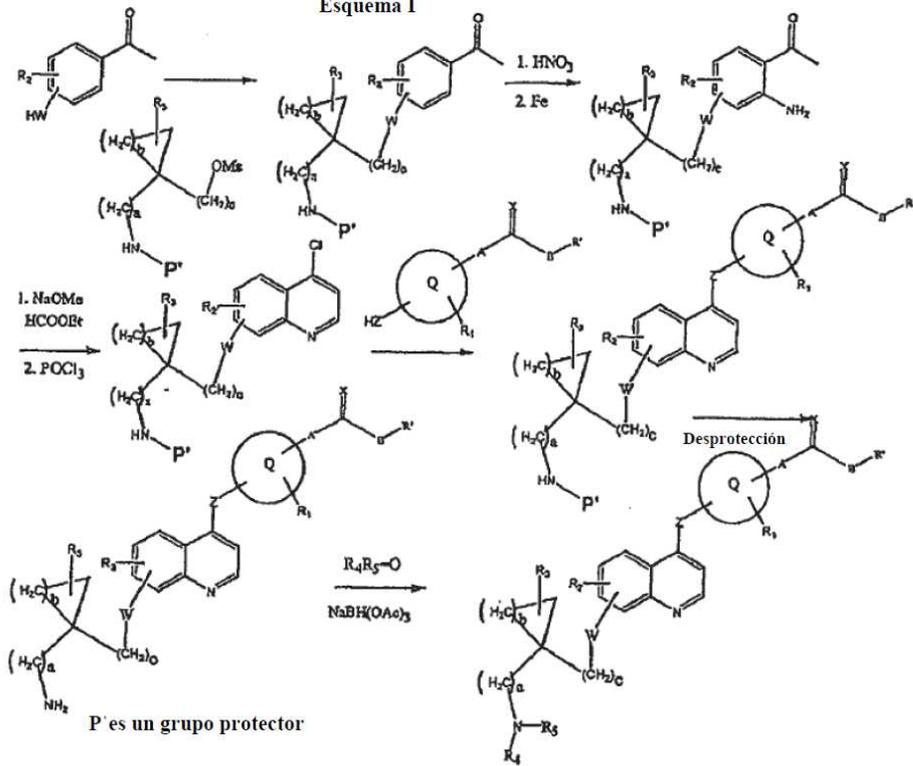
Los ensayos pueden usarse para predecir esas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen transporte a través de las monocapas de células intestinales humanas, que incluyen monocapas de células Caco-2. La toxicidad a los hepatocitos cultivados puede usarse para predecir la toxicidad del compuesto. La penetración de la barrera hematoencefálica de un compuesto en humanos puede predecirse a partir de los niveles del compuesto en el cerebro de animales de laboratorio a los que se administra el compuesto intravenosamente.

La unión a proteínas séricas puede predecirse a partir de los ensayos de unión a albúmina. Tales ensayos se describen en una revisión de Oravcová, y otros. (Journal of Chromatography B (1996) volumen 677, páginas 1–27).

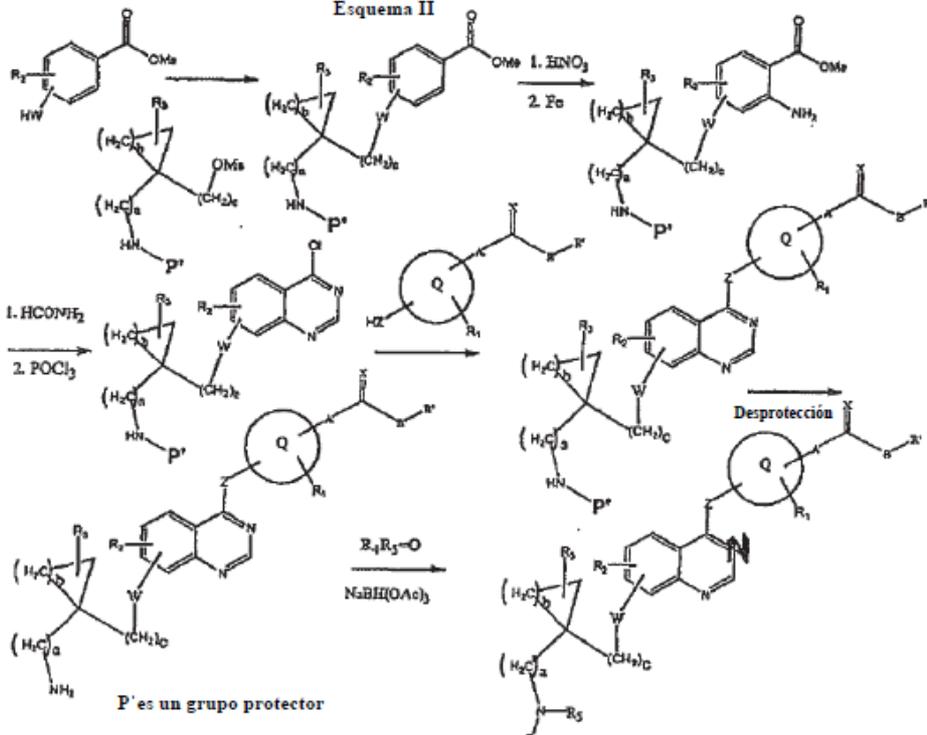
La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. La vida media *in vitro* de los compuestos puede predecirse a partir de ensayos de vida media microsomal como se describe por Kuhnz and Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volumen 26, páginas 1120–1127).

Las ilustraciones representativas de la preparación de la presente invención se dan en el Esquema I – Esquema VI. Aquellos que tienen experiencia en la materia reconocerán que los materiales de partida se pueden variar y emplear etapas adicionales para producir los compuestos abarcados por la presente invención.

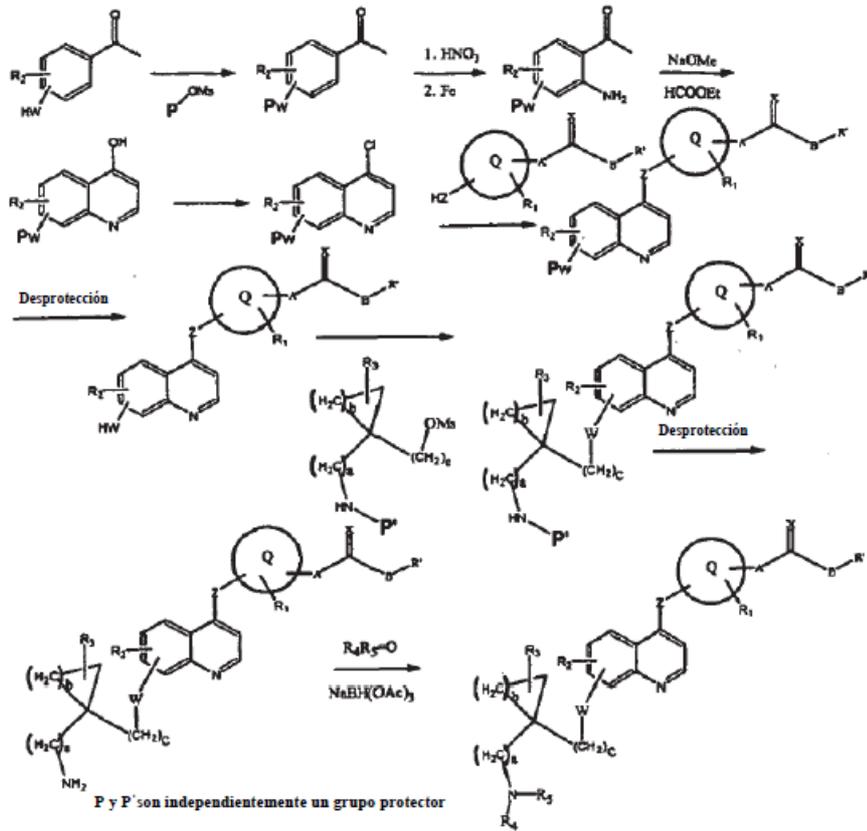
Esquema I



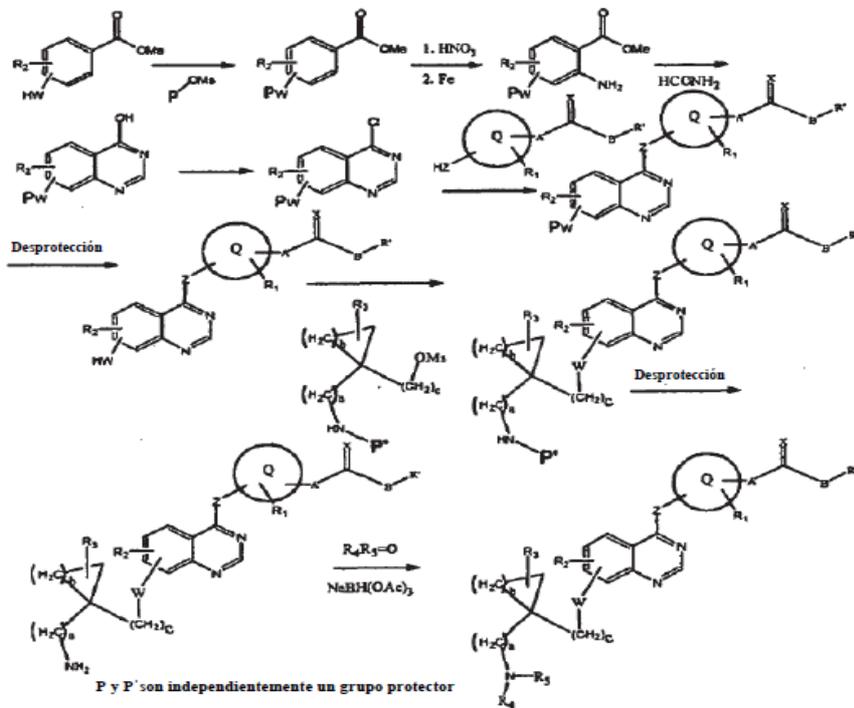
Esquema II



Esquema III

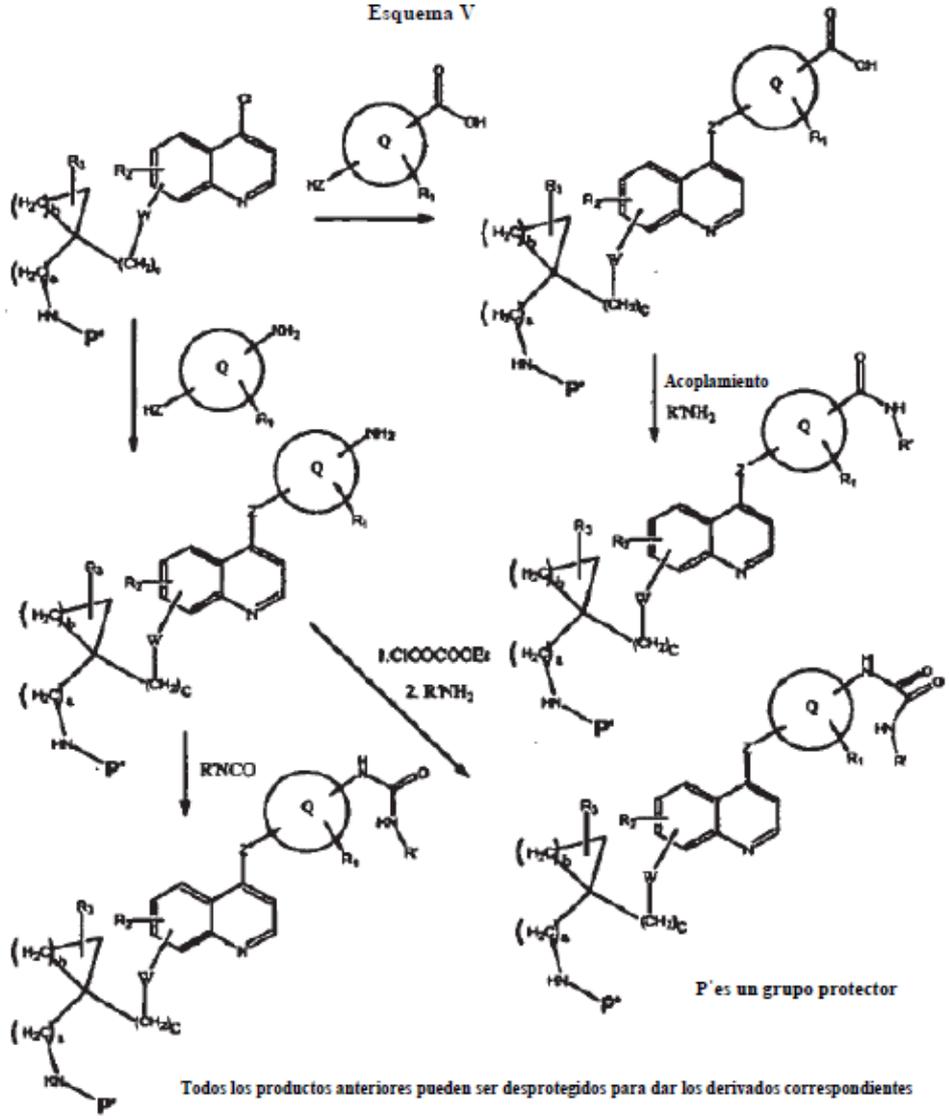


Esquema IV

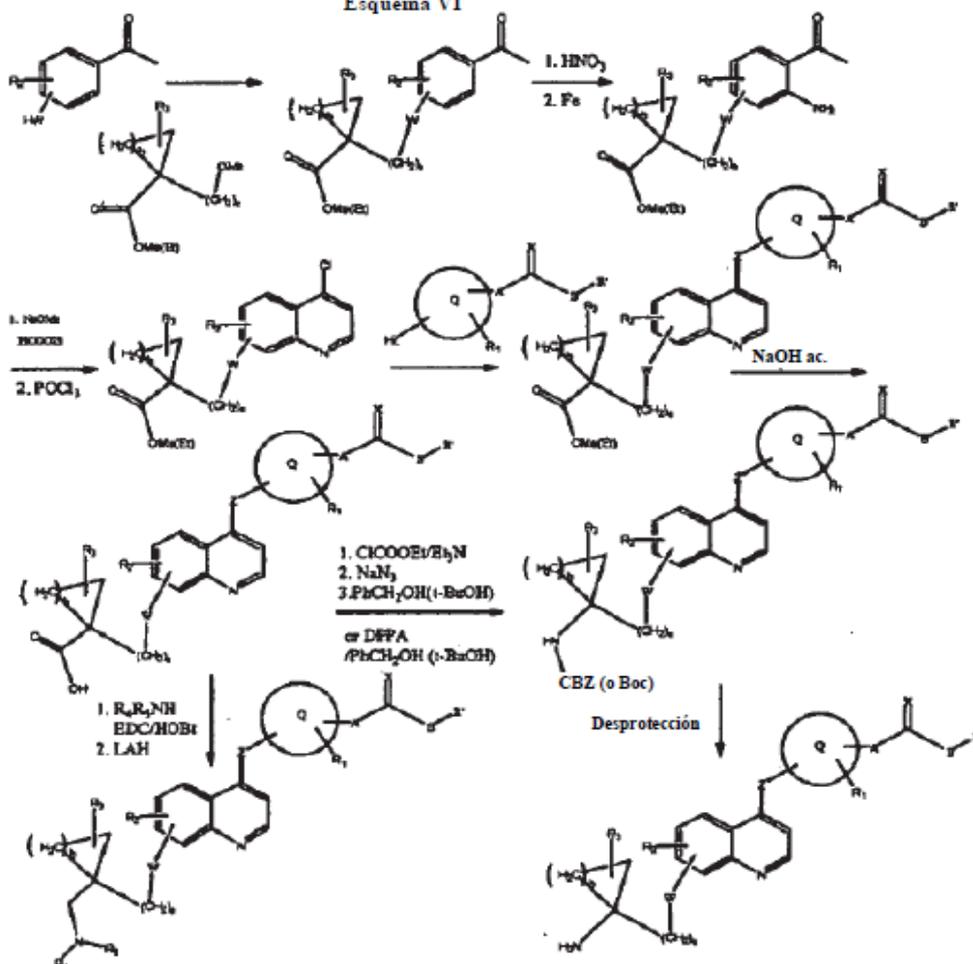


Esquema V

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

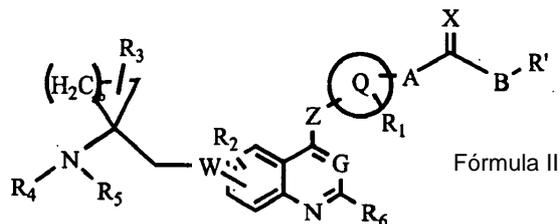


Esquema VI



Los derivados del esqueleto de quinazolina pueden ser similares de acuerdo con la química descrita anteriormente

Los siguientes ejemplos de la Fórmula II, pero sin limitación, pueden prepararse similarmente de acuerdo a los métodos descritos en el Esquema I – Esquema VI.



Fórmula II

en donde

A es seleccionado de un enlace directo o $-N(R')$;

B es seleccionado de un enlace directo, $-N(R')$, $-C(=X)-$ o $-C(=X)N(R')$;

X es seleccionado de O o S;

R' es seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, arilo o heterociclilo;

W y Z son cada uno independientemente seleccionado de O, o N-R;

G es seleccionado de C-R, o N;

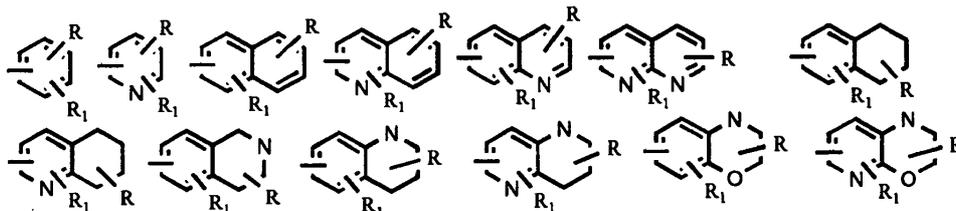
R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior ;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquil inferior-OC(=O)-, aril-OC(=O)-, aril alquenilo inferior-OC(=O)-, alquilo inferior-C(=O)-, aril-C(=O)- o aril alquenilo inferior-C(=O)-;

R₆ es H o F;

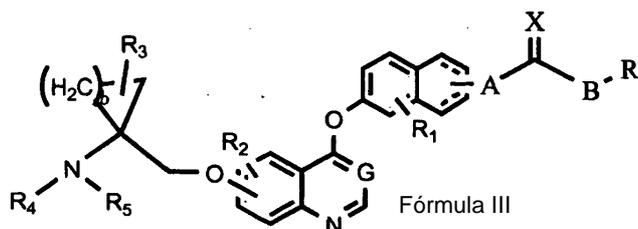
b es seleccionado de 1, 2 o 3;

el anillo Q es seleccionado de los siguientes grupos:



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Los siguientes ejemplos de la Fórmula III, pero sin limitación, pueden además prepararse similarmente de acuerdo a los métodos descritos en el Esquema I – Esquema VI.



en donde

A es seleccionado de un enlace directo o -N(R')-;

B es seleccionado de -N(R')-, -C(=X)- o -C(=X)N(R')-;

R' es seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, arilo o heterociclilo;

X es seleccionado de O o S

G es seleccionado de C-R, o N;

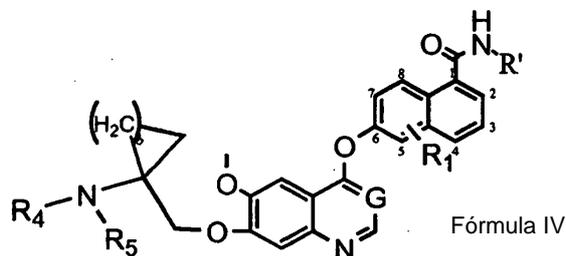
R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior ;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alquil inferior-OC(=O)-, aril-OC(=O)-, aril alquenilo inferior-OC(=O)-, alquilo inferior-C(=O)-, aril-C(=O)- o aril alquenilo inferior-C(=O)-;

b es seleccionado de 1, 2 o 3;

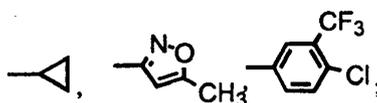
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Los siguientes ejemplos de la Fórmula IV, pero sin limitación, pueden además prepararse similarmente de acuerdo a los métodos descritos en el Esquema I – Esquema V.



en donde

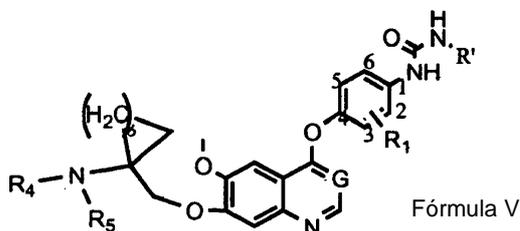
- 5 R₁ es seleccionado de H o 5-F;
 R₄ es H o CH₃;
 R₅ es seleccionado de H, CH₃, CH₃CO-, BzIOCO- o t-BuOCO-;
 b es seleccionado de 1, 2 o 3;
 G es CH o N;
 10 R' es seleccionado de los siguientes grupos: H, CH₃,



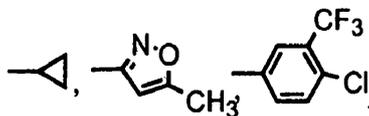
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

15

Los siguientes ejemplos de la Fórmula V, pero sin limitación, pueden además prepararse similarmente de acuerdo a los métodos descritos en el Esquema I – Esquema VI.



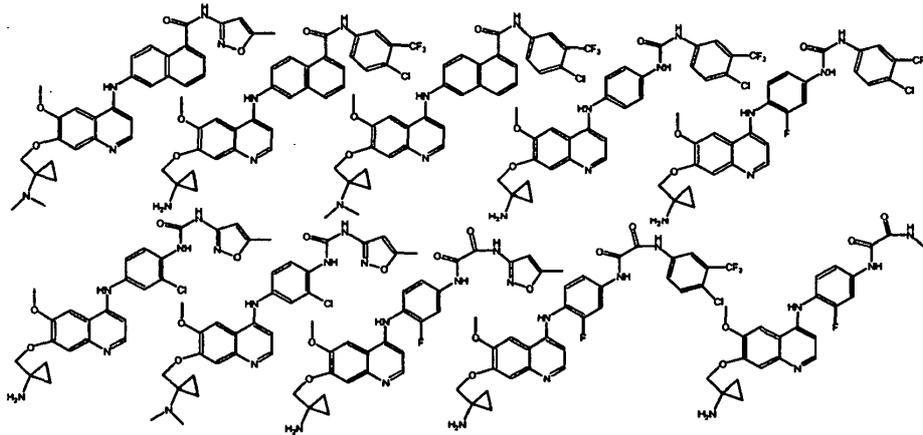
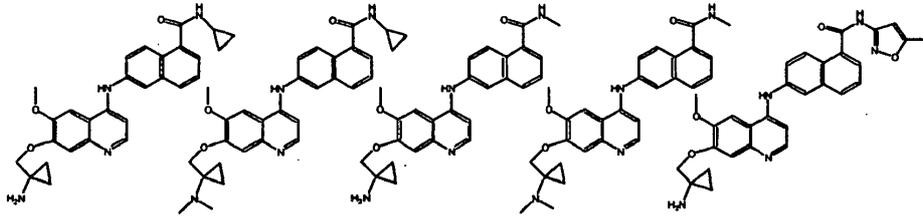
- 20 R₁ es seleccionado de H, 3-F o 2-Cl;
 R₄ es H o CH₃;
 R₅ es seleccionado de H, CH₃, CH₃CO-, BzIOCO- o t-BuOCO-;
 b es seleccionado de 1, 2 o 3;
 25 G es CH o N;
 R' es seleccionado de los siguientes grupos: H, CH₃,



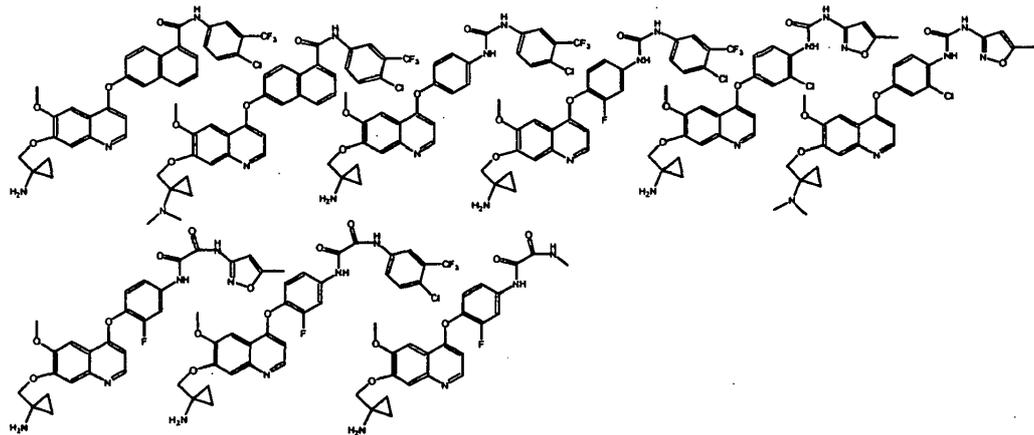
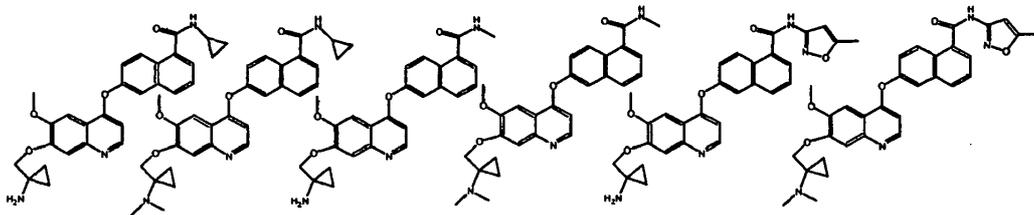
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

30

Los siguientes ejemplos, pero sin limitación, pueden además prepararse similarmente de acuerdo a los métodos descritos en el Esquema I – Esquema VI.



5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunos casos, puede ser necesario la protección de algunas funcionalidades reactivas para alcanzar algunas de las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de tales grupos protectores resultará evidente a aquellos con experiencia en la materia de la síntesis orgánica así como las condiciones necesarias para unir y eliminar tales grupos.

Aquellos con experiencia en la materia reconocerán además que en algunos casos sería necesario utilizar diferentes disolventes o reactivos para alcanzar algunas de las transformaciones anteriores.

5 Los materiales de partida y varios productos intermedios pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, preparados a partir de compuestos comercialmente disponibles o preparados usando métodos de síntesis bien conocidos.

Los métodos representativos para preparar los intermedios de la invención se exponen más abajo en los ejemplos.

10 Las siguientes abreviaturas se usaron y otras son la representación de la fórmula química estándar. EtOH: etanol, MeOH: metanol, TA: temperatura ambiente, DMA: *N,N*-dimetilacetamida, DIPEA: diisopropiletilamina, DCM: Diclorometano, DMF: *N,N*-dimetilformamida, DMAP: dimetilaminopiridina, EtOAc: etil acetato, BOBt: 1-hidroxibenzotriazol hidrato, EDC: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocioruro, MsCl: Metanosulfonil cloruro, eq: equivalente, g: gramo, mg: miligramo, ml: mililitro, µl: microlitro.

15 Ejemplo 1

Bencil 1-((6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)ciclo-propilcarbamato

Método A

20 Ácido 6-hidroxi-1-naftoico (1 g) se mezcló con anhídrido acético (5 ml) y ácido sulfúrico (5 gotas). La mezcla se sometió a reflujo por 3 horas y se enfrió a TA por 10 horas, después se mezcló con agua (15 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua y MeOH frío para dar el producto como ácido 6-acetoxi-1-naftoico (900 mg) que se mezcló con EDC (1.5 eq), HOBt (1 eq), MeNH₂-HCl (2.5 eq, hidrocioruro de metilamina) y DIPEA (2.5 eq) en DCM (25 ml). La reacción se agitó a TA toda la noche y se lavó con solución de NaHCO₃, y se secó. La solución se evaporó y se mezcló con 15% KOH (2 ml) en MeOH (10 ml), se agitó adicionalmente a TA por 30 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se ajustó a ácido débil con HCl 2N, el sólido se filtró y se lavó con agua dos veces y MeOH frío para dar 6-hidroxi-N-metil-1-naftamida (720 mg).

30 7-Benciloxi-6-metoxi-quinolin-4-ol (WO2006108059) (1 g) se sometió a reflujo con POCl₃ (8 ml) por 3 horas. La reacción se evaporó y se disolvió en DCM (80 ml) que se lavó con agua helada seguido por salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó hasta secarse para dar un sólido amarillo oscuro como 4-cloro-7-benciloxi-6-metoxi-quinolina que se mezcló con 6-hidroxi-N-metil-1-naftamida (600 mg), DMAP (1.5 eq) en dioxano (40 ml). La reacción se sometió a reflujo por tres días y se diluyó con EtOAc, agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar 6-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida (210 mg). Este producto se mezcló con Pd/C (120 mg, 10%), HCONH₄ (210 mg) en EtCH (20 ml). La mezcla se sometió a reflujo por 1 hora y se evaporó, después se mezcló con agua (2 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua dos veces y MeOH frío como 6-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida para la próxima etapa sin purificación adicional.

40 N-CBZ-amino-1-(hidroximetil)ciclopropano (preparado de manera similar de acuerdo con JMC 31, 2004, 1998) (250 mg) se disolvió en DCM (25 ml) con DIPEA (250 1) y se agitó a 0°C por 15 minutos. A la reacción se añadió MsCl (1.1 eq) y se agitó por 30 minutos. La reacción se lavó con solución de NaHCO₃, agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. La solución se evaporó para dar N-CBZ-amino-1-(metilsulfoniloximetil)ciclopropano como un sólido blanco hueso. Este sólido se mezcló con la 6-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida anterior y Cs₂CO₃ (250 mg) en DMA (4 ml). La reacción se calentó a 100°C por 10 horas y se mezcló con EtO Ac y agua, después se filtró, y se extrajo adicionalmente con EtOAc. La capa orgánica combinada se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar el producto del título. Masa: (M + 1), 578.

Método B

50 4-Cloro-7-benciloxi-6-metoxi-quinolina (3 g) se mezcló con ácido 6-hidroxi-1-naftoico (2 g) y KOH (2.5 g) en DMSO (11 ml). La mezcla se calentó a 130°C por 5 horas y se enfrió hasta TA. La reacción se vertió después en una solución de agua agitada (60 ml) lentamente para dar un precipitado que se filtró para dar ácido 6-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftoico (2.8 g). Este producto se mezcló con MeNH₂-HCl (2 g), EDC (3.3 g), HOBt (2 g) y DIPEA (4 ml) en DCM (80 ml). La reacción se agitó a TA toda la noche y se lavó con solución de NaHCO₃, y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar 6-(7-(benciloxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida. El compuesto del título se preparó después de acuerdo a los mismos procedimientos descritos en el Método A.

Método C

5 Dimetil 1,1-ciclopropanodicarboxilato (5 ml) se mezcló con NaOH (1.4 g) en MeOH (40 ml)/agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA toda la noche y el solvente se evaporó. Al residuo se añadió éter (50 ml), agua (50 ml) y se extrajo una vez. La capa acuosa se acidificó con HCl 6N y se extrajo tres veces con éter, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar ácido 1-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (4 g).

10 El producto anterior se mezcló con DIPEA (1.2 eq) en THF y se agitó a 0°C por 10 minutos, a la reacción se añadió clorofornato de etilo (1 eq) lentamente y se agitó adicionalmente por 1.5 horas de 0°C hasta TA. A la reacción enfriada a 0°C se añadió NaBH₄ (1.5 eq) lentamente seguido por MeOH (2 eq) y se agitó por 2 horas de 0°C a TA. La reacción se diluyó con EtOAc, agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar metil 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato (2.5 g).

15 El producto anterior se disolvió en DCM (40 ml) con DIPEA (4 ml) y se agitó a 0°C por 15 minutos. A la reacción se añadió MsCl (1.1 eq) y se agitó por 30 minutos. La reacción se lavó con solución de NaHCO₃, agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. La solución se evaporó y se mezcló con 4-hidroxi-3-metoxi-acetofenona (0.9 eq) y K₂CO₃ (1.5 eq) en DMF (20 ml). La reacción se calentó a 100°C por 6 horas y se diluyó con EtOAc, agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó, se evaporó adicionalmente para dar metil 1-((4-acetil-2-metoxifenoxi)metil)ciclopropano-carboxilato (1.8 g). Este producto se disolvió en ácido acético (5 ml) y se agitó a TA, a la reacción se añadió muy lentamente ácido nítrico (8 ml, 60%) y se agitó a TA por 1 hora. La reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó.

25 La solución se evaporó y se mezcló con hierro en polvo (1.5 g) y NH₄Cl (150 mg) en EtOH/H₂O (80 ml, 9/1). La reacción se sometió a reflujo por 3 horas y se filtró a través de Celite seguido por evaporación. El residuo se mezcló con EtOAc/H₂O y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar metil 1-((5-amino-4-acetil-2-metoxifenoxi)metil)-ciclopropanocarboxilato (1 g).

30 El producto anterior se mezcló con NaOMe recién preparado (2 eq) en etilenglicol dimetil éter (30 ml) y se agitó a TA por 1 hora. A la mezcla se añadió HCOOEt (3 eq), la reacción se agitó a TA toda la noche y se neutralizó con HCl 6N. La reacción se evaporó con gel de sílice hasta secarse y se purificó en columna en gel de sílice con DCM/MeOH como eluyente para dar metil 1-((4-hidroxi-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxilato (600 mg). Este producto se sometió a reflujo con POCl₃ (4 ml) por 3 horas y se evaporó, después se disolvió en DCM. La solución se lavó con agua helada seguido por salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar metil 1-((4-cloro-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxilato (500 mg).

40 El producto anterior se mezcló con DMAP (1.5 eq), 6-hidroxi-N-metil-1-naftamida (300 mg) en dioxano (20 ml). La reacción se sometió a reflujo por tres días y se diluyó con EtOAc, agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar metil 1-((6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)-ciclopropanocarboxilato (200 mg). Este producto se mezcló con 15% NaOH (3 eq) en MeOH (15 ml) y se sometió a reflujo por 30 minutos. La reacción se evaporó y se ajustó a PH=6, después se diluyó con EtOAc, agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó y se evaporó para dar ácido 1-((6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxílico (120 mg).

50 El producto anterior se mezcló con DIPEA (0.3 ml) en acetona (5 ml) a 0°C. A la reacción se añadió lentamente ClCOOCH₂CH(CH₃)₂ (100 mg) y se agitó por 2 horas de 0°C a TA. NaN₃ (0.2 g)/H₂O (0.5 ml) se añadió a la reacción y se agitó por 30 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc, agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó y se evaporó sin purificación adicional. El residuo se mezcló con alcohol bencílico (150 mg) en tolueno (10 ml) y se sometió a reflujo por 1.5 hora. La reacción se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar el producto del título. Masa: (M + 1), 578.

Ejemplo 2

55 **Bencil 1-((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)-ciclopropilcarbomato**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, usando ciclopropilamina en lugar de hidrocloreuro de metilamina. Masa: (M + 1), 604.

Ejemplo 3

6-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida

El producto del Ejemplo 1 (100 mg) se mezcló con Pd/C (10%, 40 mg) en EtOH (30 ml) y se hidrogenó a 50 psi por 12 horas. La reacción se filtró a través de Celite y se evaporó para dar el producto del título. Masa: (M + 1), 444

El producto del Ejemplo 1 (100 mg) se mezcló con ácido acético (1 ml) y 33% HBr/ácido acético (0.6 ml). La reacción se agitó a TA por 1 hora y se diluyó con EtOAc/H₂O, después se basificó con Na₂CO₃. La capa orgánica se secó, se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar el producto del título. Masa: (M+1), 444

Ejemplo 4

6-(7-((1-(Dimetilaminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida

El producto del Ejemplo 3 (60 mg) se mezcló con HCHO (30 1,37% en H₂O), NaBH(OAc)₃ (2 eq) en DCM (5ml) y se agitó a TA por 3 horas. La reacción se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar el producto del título. Masa: (M + 1), 472

Ejemplo 5

6-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-ciclopropil-1-naftamida

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 3, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 2. Masa: (M + 1), 470

Ejemplo 6

N-ciclopropil-6-(7-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 4, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 5. Masa: (M + 1), 498

Ejemplo 7

6-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida

Ácido 6-acetoxi-1-naftoico (200 mg, del Ejemplo 1) se mezcló con DIPEA (1.2 eq) en THF y se agitó a 0°C por 10 minutos, a la reacción se añadió cloroformato de etilo (1 eq) lentamente y se agitó adicionalmente por 1.5 horas de 0°C a TA. A la reacción se añadió DIPEA (1.2 eq) y 3-amino-5-metilisoxazol (1.2 eq), la reacción se agitó a TA por 12 horas y se mezcló con EtOAc/H₂O, se extrajo adicionalmente con EtOAc y se secó. La solución se evaporó y se mezcló con 15% KOH (2 ml) en MeOH (10 ml), se agitó adicionalmente a TA por 30 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se ajustó a ácido débil con HCl 2N, el sólido se filtró y se lavó con agua dos veces y MeOH frío para dar 6-hidroxi-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida (90 mg).

El compuesto del título se preparó después de manera similar al Ejemplo 1, Ejemplo 3 usando 6-hidroxi-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida. Masa: (M + 1), 511

Ejemplo 8

6-(7-((1-(Dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 4, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 7. Masa: (M+1), 539

Ejemplo 9**6-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(3-metilisoxazol-5-il)-1-naftamida**

- 5 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 7, usando 5-amino-3-metilisoxazol en lugar de 3-amino-5-metilisoxazol. Masa: (M + 1), 511

Ejemplo 10

- 10 **6-(7-((1-(Dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(3-metilisoxazol-5-il)-1-naftamida**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 4, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 9. Masa: (M + 1), 539

- 15 **Ejemplo 11**

6-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-1-naftamida

- 20 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 7, usando 3-trifluorometil-4-cloroanilina en lugar de 3-amino-5-metilisoxazol. Masa: (M + 1), 608

Ejemplo 12

- 25 **N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-6-(7-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 4, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 11. Masa: (M + 1), 636

- 30 **Ejemplo de Referencia 13**

6-(7((1-(Ciclopropilmetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida

- 35 El compuesto del Ejemplo 3 (100 mg) se sometió a reflujo con ciclopropanocarbaldéhid (2 eq) en EtOH (8 ml) por 4 horas. A la reacción se añadió NaBH₄ (2.2 eq), la reacción se sometió a reflujo por 20 minutos y se evaporó. El residuo se purificó con columna en gel de sílice para dar el producto del título (40 mg). Masa: (M + 1), 498

Ejemplo de Referencia 14

- 40 **6-(7-((1-((Ciclopropilmetil)(metil)amino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N metil-1-naftamida**

El compuesto del Ejemplo 13 (40 mg) se mezcló con HCHO (2 eq, 37% en H₂O), NaBH(OAc)₃ (2 eq) en DCM (5ml) y se agitó a TA por 3 horas. La reacción se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar el producto del título (20 mg). Masa: (M + 1), 512

45

Ejemplo de Referencia 15**N-ciclopropil-6-(7-((1-(ciclopropilmetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida**

- 50 El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 13, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 5. Masa: (M + 1), 524

Ejemplo de Referencia 16

- 55 **N-ciclopropil-6-(7-((1-((ciclopropilmetil)(metil)amino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 14, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 15. Masa: (M + 1), 538

Ejemplo de Referencia 17**5 N(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-6-(7((1-(ciclopropilmetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 13, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 11. Masa: (M + 1), 662

10 Ejemplo de Referencia 18**15 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-6-(7-((1-((ciclopropilmetil)(metil)amino)ciclopropil)-metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 14, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 17. Masa: (M + 1), 676

Ejemplo de Referencia 19**20 6-(7-((1-(ciclopropilmetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 13, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 7. Masa: (M + 1), 565

25 Ejemplo de Referencia 20**30 6-(7-((1-((ciclopropilmetil)(metil)amino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 14, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 19. Masa: (M + 1), 579

Ejemplo 21**35 1-(4-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea**

40 Metil 1-((4-hidroxi-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxilato (600 mg, del Ejemplo 1) se mezcló con Cs₂CO₃ (2 eq) y 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (1.2 eq) en acetonitrilo/DMF (20 ml, 1/1). La reacción se calentó a 60°C por 1 hora y se diluyó con EtOAc/H₂O después se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se secó, se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar metil 1-((4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxilato (300 mg). Este producto se mezcló con hierro en polvo (300 mg) y NH₄Cl (30 mg) en EtOH/H₂O (20 ml, 9/1). La reacción se sometió a reflujo por 3 horas y se filtró a través de Celite seguido por evaporación. El residuo se mezcló con EtOAc/H₂O y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó. La solución se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar metil 1-((4-(2-fluoro-4-amino-fenoxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxilato (150 mg).

50 El producto anterior se mezcló con DIPEA (1.5 eq) en DCM (10 ml) y se enfrió a 0°C. A la reacción se añadió trifósgeno (0.5 eq) y se agitó por 1 hora a 0°C. A la reacción se añadió después DIPEA (1.5 eq) y 3-trifluorometil-4-cloroanilina (1.1 eq), se agitó adicionalmente a TA por 4 horas y se evaporó. Esta se purificó con columna en gel de sílice para dar metil 1-((4-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)ureído)-2-fluorofenoxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxilato.

55 El compuesto del título se preparó después de manera similar al Método C en el Ejemplo 1, comenzando a partir del producto anterior. Masa: (M + 1), 591

Ejemplo 22

1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-(7-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)urea

El compuesto del Ejemplo 21 (40 mg) se mezcló con HCHO (2 eq, 37% en H₂O), NaBH(OAc)₃ (2 eq) en DCM (5ml) y se agitó a TA por 3 horas. La reacción se evaporó y se purificó con columna en gel de sílice para dar el producto del título (15 mg). Masa: (M + 1), 619

Ejemplo 23**1-(4-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metil-isoxazol-3-il)urea**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 21, usando 3-amino-5-metilisoxazol en lugar de 3-trifluorometil-4-cloroanilina. Masa: (M + 1), 494

Ejemplo 24**1-(4-(7-((1-(Dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-3-(5-metil-isoxazol-3-il)urea**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 23. Masa: (M + 1), 522

Ejemplo 25**1-(4-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-2-clorofenil)-3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)urea**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 21, usando 1-flouro-3-cloro-4-nitrobenceno en lugar de 1,2-diflouro-4-nitrobenceno. Masa: (M + 1), 607

Ejemplo 26**1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-(2-cloro-4-(7-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)urea**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 25. Masa: (M + 1), 635

Ejemplo 27**1-(4-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-2-clorofenil)-3-(5-metil-isoxazol-3-il)urea**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 25, usando 3-amino-5-metilisoxazol en lugar de 3-trifluorometil-4-cloroanilina. Masa: (M + 1), 510

Ejemplo 28**1-(2-Cloro-4-(7-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-metil-isoxazol-3-il)urea**

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 22, comenzando a partir del compuesto del Ejemplo 27. Masa: (M + 1), 538

Ejemplos de la formación de sales:

Un compuesto seleccionado del Ejemplo 3-28 (100 mg) se mezcló con EtOAc (1 ml) y a la solución se añadió solución 2N de HCl /éter (0.5 ml). La solución se evaporó para dar un sólido blancuzco como su sal de HCl.

Las otras sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal de ácido bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico; o de ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico

pueden prepararse de manera similar. Puede prepararse a temperaturas superiores con con EtOH, MeOH o isopropanol así como con otros solventes farmacéuticos aceptables.

Ejemplos de Formulación:

5 Lo siguiente son los ejemplos de las formulaciones y estos son puramente ilustrativos y se ninguna manera pueden interpretarse como restrictivos.

Ejemplo de Formulación 1:

10 Cada cápsula contiene:

Compuesto del Ejemplo 21	100.0 mg
(o Ejemplo 24, o Ejemplo 25, o Ejemplo 27, o Ejemplo 28)	
Almidón de maíz	23.0 mg
Carboximetilcelulosa de calcio	22.5 mg
Hidroxipropilmetil celulosa	3.0 mg
Estearato de magnesio	<u>1.5 mg</u>
	150.0 mg

Ejemplo de Formulación 2:

Una solución contiene:

Compuesto del Ejemplo 20	1 a 10 g
(o Ejemplo 24, o Ejemplo 25, o Ejemplo 27, o Ejemplo 28)	
Ácido acético o hidróxido de sodio	0.5 a 1 g
Etil p-hidroxibenzoato	0.1 g
Agua purificada	<u>88.9 a 98.4 g</u>
	100.0 g

15 Ejemplo de Formulación 3:

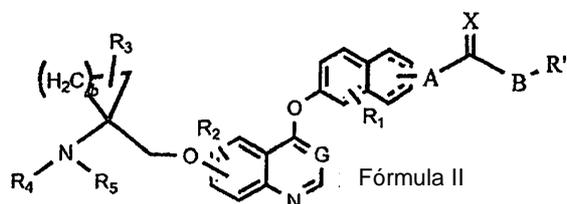
Un polvo para mezclar con pienso contiene:

Compuesto del Ejemplo 20	1 a 10 g
(o Ejemplo 24, o Ejemplo 25, o Ejemplo 27, o Ejemplo 28)	
Almidón de maíz	98.5 a 89.5 g
Ácido silícico anhidro ligero	<u>0.5 g</u>
	100.0 g

20

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la Fórmula III



5

en donde

A es seleccionado de un enlace directo o $-N(R')$ -;

B es seleccionado de $-N(R')$ -, $-C(=X)$ - o $-C(=X)N(R')$ -;

R' es seleccionado de H, halógeno, halógeno-C1-C6 alquilo, C1-C6 alquilo, arilo o heterociclilo;

10

X es seleccionado de O o S

G es CH o N;

R1, R2 y R3 son cada uno independientemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-C1-C6 alquilo, C1-C6 alquilo, hidroxilo, C1-C6 alcoxi;

15

R4 y R5 son cada uno independientemente seleccionado de H, halógeno, halógeno-C1-C6 alquilo, C1-C6 alquilo, hidroxilo, C1-C6 alcoxi, C1-C6 alcoxialcoxi, C2-C6 alquenoilo, C2-C6 alquinilo, C1-C6 alquil-OC(=O)-, aril-OC(=O)-, aril C1-C6 alquenoil-OC(=O)-, C1-C6 alquil-C(=O)-, aril-C(=O)- o aril C1-C6 alquenoil-C(=O)-;

b es seleccionado de 1, 2 o 3;

y en donde:

20

El término "arilo" indica un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por la eliminación de un hidrógeno y es no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alquenoilo inferior, alquinilo inferior, ciano, alquilo ciano inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, carboxialquilo, amino, carbamilo, cabamato, ureído, mercapto, sulfo, alquisulfonilo inferior, alcanosulfonilo inferior, sulfonamida; arilo incluye un anillo aromático fusionado con un anillo alifático;

25

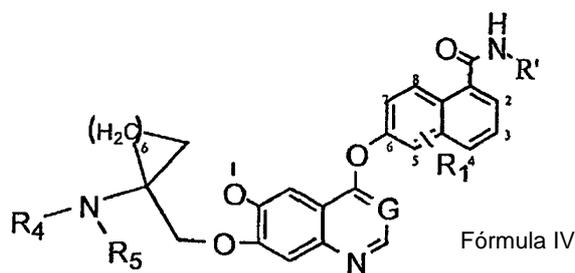
El término "heterociclilo" indica anillos no aromáticos, sencillos y fusionados que contienen hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, cada uno de ellos independientemente seleccionado de O, N y S, y dichos anillos, pueden estar no sustituidos o sustituidos independientemente, por ejemplo, por hasta tres sustituyentes; cada anillo heterocíclico tiene de 4 a 7, preferentemente 5 o 6, átomos anulares; un sistema anular heterocíclico fusionado incluye anillos carbocíclicos y solamente un anillo heterocíclico que puede ser parcialmente saturado o saturado;

30

los anillos heterocíclicos y heterocíclicos pueden ser opcionalmente sustituido y los sustituyentes seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para el arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la Fórmula IV



35

caracterizado porque

R1 es seleccionado de H o 5-F;

R4 es H o CH3;

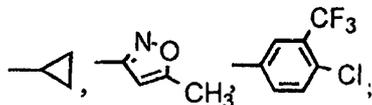
40

R5 es seleccionado de H, CH3, CH3CO-, BzIOCO- o t-BuOCO-;

b es seleccionado de 1, 2 o 3;

G es CH o N;

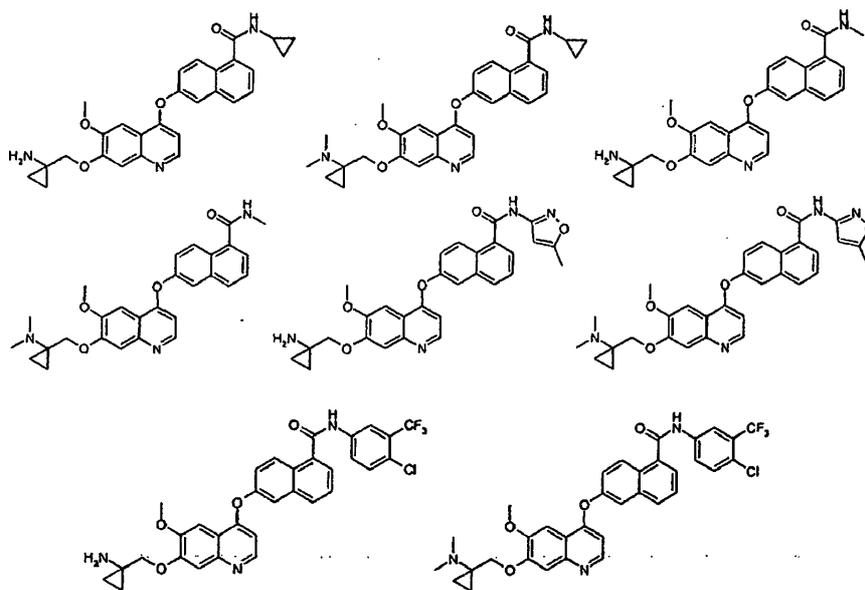
R¹ es seleccionado de los siguientes grupos: H, CH₃,



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

5

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es seleccionado del grupo que consiste de:



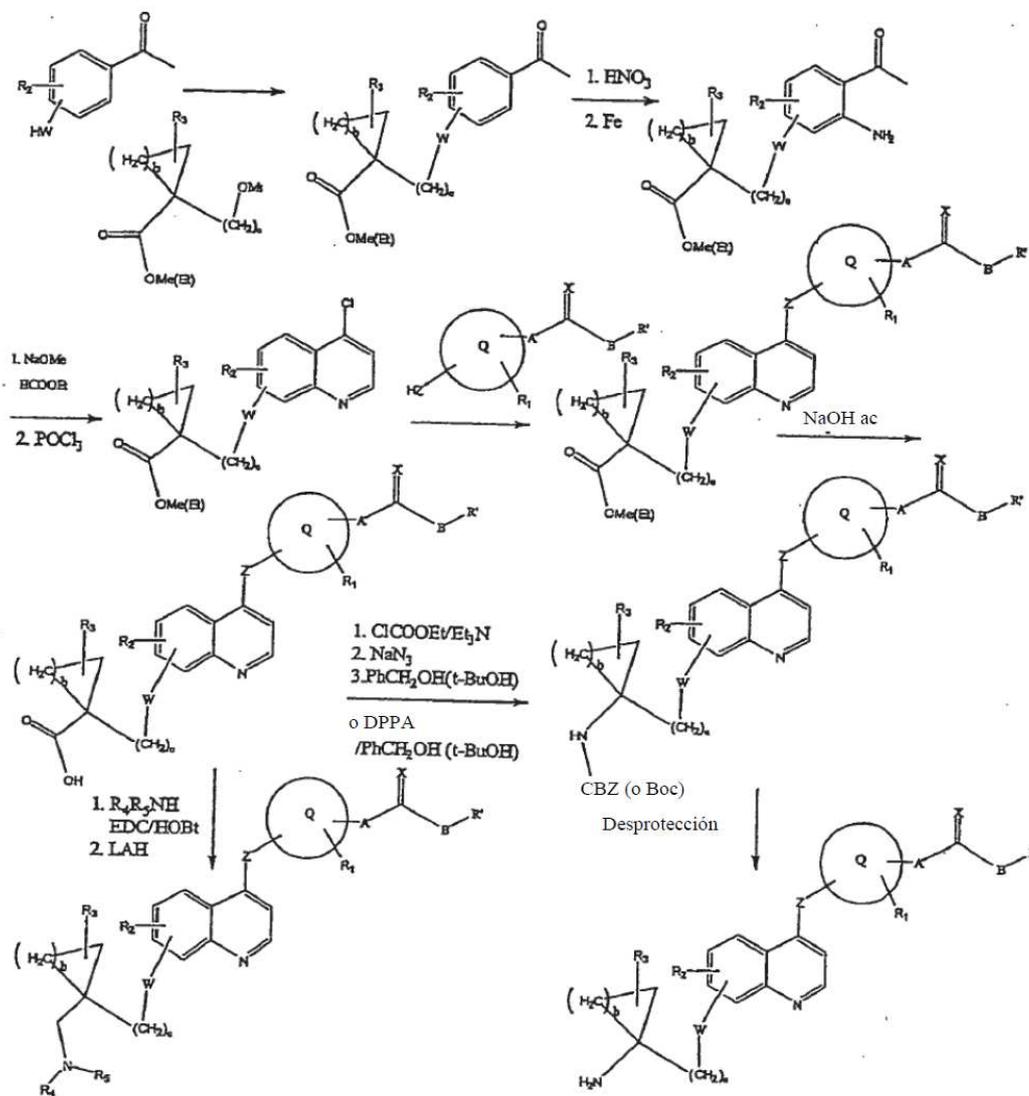
10

o sales farmacéuticamente aceptables de estos

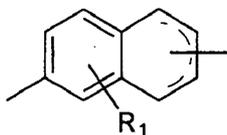
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es seleccionado del grupo que consiste de:
 Bencil 1-((6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)ciclo-propilcarbamato
 Bencil 1-((4-(5-(ciclopropilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil)-ciclopropilcarbamato
 6-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida
 6-(7-((1-(Dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida
 6-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-ciclopropil-1-naftamida
 N-ciclopropil-6-(7-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-1-naftamida
 6-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida
 6-(7-((1-(Dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(5-metilisoxazol-3-il)-1-naftamida
 6-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(3-metilisoxazol-5-il)-1-naftamida
 6-(7-(((1-(Dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(3-metilisoxazol-5-il)-1-naftamida
 6-(7-((1-Aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-(4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-1-naftamida
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-6-(7-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi)-1-naftamida
 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

30

5. Un método para producir un compuesto de la reivindicación 1, mediante el uso de los siguientes procesos químicos:



5 en donde $R_1, R_2, R_3, R', A, B, X,$ y b son como los definidos en la reivindicación 1, Z y W son $O,$ c es 1 y Q es el siguiente grupo:



6. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, o un hidrato o solvato del compuesto y un portador farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para usar en el tratamiento del cáncer.

8. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1–4, para el uso en el tratamiento de la angiogénesis.