

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 824**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2012** **PCT/US2012/065019**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013** **WO2013074633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2012** **E 12798087 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** **EP 2780338**

54 Título: **Derivados de uracil como inhibidores de la quinasa AXL y c-MET**

30 Prioridad:

14.11.2011 US 201161559312 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2017

73 Titular/es:

IGNYTA, INC. (100.0%)
4545 Towne Centre Ct.
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

DANDU, REDDEPPAREDDY;
HUDKINS, ROBERT L.;
JOSEF, KURT A.;
PROUTY, CATHERINE P. y
TRIPATHY, RABINDRANATH

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 614 824 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).

Derivados de uracil como inhibidores de la quinasa AXL y c-MET.**Descripción****5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores del receptor de tirosina de quinasas AXL y c-MET. Los compuestos son adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por AXL o c-MET tales como cáncer, y el desarrollo de resistencia a terapias contra el cáncer.

[0002] Las quinasas de tirosina de receptor (RTK) son proteínas de transmembrana que transducen señales desde el ambiente extracelular hacia el citoplasma y el núcleo para regular los procesos celulares normales, incluyendo la supervivencia, el crecimiento, la diferenciación, la adhesión, y la movilidad. La expresión anormal o la activación de RTKs se ha implicado en la patogénesis de diversos cánceres humanos, relacionados con la transformación celular, la formación de tumores y la metástasis. Estas observaciones han llevado a un intenso interés en el desarrollo de inhibidores de quinasa de tirosina como terapéutica de cáncer (Rosti et al., Crit. Rev. Oncol., Hematol., 2011. [Gordon et al., J. Oncol. 2011. [Epub delante de impresión], Grande et al., Mol. Cancer Ther. 2011, 10, 569).

[0003] AXL es un miembro de la TAM (TYRO3, AXL, MER) de la quinasa de tirosina de receptor (RTK) de la familia originalmente identificada como un gen expresado en la transformación de células de pacientes con leucemia mielógena crónica (O'Bryan et al., Mol. Cell Biol, 1991, 11, 5016) o trastorno mieloproliferativo crónico (Janssen et al., Oncogene, 1991, 6, 2113). La activación de AXL ocurre por unión de su ligando de proteína de cognado, detención del crecimiento específico 6 (Gas6), dimerización homotípica a través de su dominio extracelular o conversación cruzada a través del receptor de interleucina (IL)-15 o HER2. La señalización de AXL estimula respuestas celulares, incluyendo la activación de fosfoinosítido 3-quinasa-Akt, quinasa extracelular regulada por señal (ERK) y cascadas de quinasa de proteína activadas por mitógeno p38, la ruta de NF-κB, y transductor de señales y activador de señalización de transcripción (STAT) (Hafizi et al., Cytokine Growth Factor Rev., 2006, 17, 295). Numerosas consecuencias biológicas de la señalización de AXL, incluyendo la invasión, la migración, la señalización de la supervivencia, la angiogénesis, la resistencia a la quimioterapia y fármacos dirigidos, la transformación celular y la proliferación, representan rasgos indeseables asociados con el cáncer (Linger et al., Adv. Cancer Res., 2008, 100, 35, Hafizi et al., Cytokine Growth Factor Rev., 2006, 17, 295, Holland et al., Cancer Res. 2005, 65, 9294).

[0004] Los receptores AXL regulan homeostasis del músculo liso vascular (Korshunov et al, Circ. Res. 2006, 98, 1446) y están implicados en el control de la supervivencia celular de oligodendrocitos (Shankar et al, J. Neurosci. 2003, 23, 4208). Los estudios en ratones knockout han revelado que los receptores TAM desempeñan papeles fundamentales en la inmunidad innata inhibiendo la inflamación en macrófagos y células dendríticas (Sharif et al., J. Exp. Med. 2006, 203, 1891, Rothlin et al, Cell. 1124), promoviendo la fagocitosis de células apoptóticas (Lu et al, Nature, 1999, 398, 723, Lu & Lemke, Science, 2001, 293, 306, Prasad et al., Mol. Cell Neurosci, 2006, 3, 96) estimulando la diferenciación de células asesinas naturales (Park et al., Blood 2009, 113, 2470).

[0005] Se ha demostrado que AXL se activa constitutivamente debido a la amplificación génica y/o expresión de la proteína alterada (O'Bryan et al, J. Biol Chem 1995, 270, 551; Linger et al, Expert Opin Ther Targets, 2010, 14, 1073, Mudduluru et al, Oncogene, 2011, 30, 2888). La expresión alterada de AXL ha sido reportada en una variedad de cánceres humanos (Crosier et al, Leuk, Lymphoma, 1995, 18, 443, Challier et al., Leukemia, 1996, 10, 781, Ito et al., Thyroid. 563, Sun et al., Oncology, 2004, 66, 450, Green y col, Br. J. Cancer, 2006, 94, 1446, Liu et al, Blood, 2010, 116, 297) y se asocia con invasividad y metástasis en cáncer de pulmón (Shieh et al, Neoplasia, 2005, 7, 1058), cáncer de próstata (Shiozawa et al, Neoplasia, 2010, 12, 116), cáncer de mama (Zhang et al, Cancer Res. 2008, 68, 1905), cancer esophageal (Hector et al., Cancer Biol. Ther. 2010, 10, 1009), cáncer de ovario (Rankin et al., Cancer Res. 2010, 70, 7570), cáncer pancreático (Koorstra et al., Cancer Biol., 618, Song et al., Cancer, 2011, 117, 734), cáncer de hígado (He et al., Mol. Carcinog., 2010, 49, 882), cáncer gástrico (Wu et al, Anticancer Res. 2002, 22, 1071; Sawabu y otros, Mol Carcinog., 2007, 46, 155), cáncer de tiroides (Avilla et al, Cancer Res. 2011, 71, 1792), carcinoma de células renales (Chung et al, ADN Cell Biol. 2003, 22, 533; Gustafsson et al, Clin. Cancer Res. 2009, 15, 4742) y glioblastoma (Hutterer et al., Clin. Cancer Res. 2008, 14, 130).

[0006] De hecho, la sobreexpresión de AXL está asociada con la fase crónica y pobre supervivencia global en muchos de esos cánceres humanos (Rochlitz et al, leucemia, 1999, 13, 1352; Vajkoczy y otros, Proc Natl Acad Sci 2006, 103, 5799). AXL contribuye a al menos tres de los seis mecanismos fundamentales de la neoplasia maligna en seres humanos, promoviendo la migración e invasión de células cancerosas, implicando en la angiogénesis tumoral y facilitando la supervivencia de células cancerígenas y el crecimiento tumoral (Holland et al, Cancer Res. 2005, 65, 9294, Tai et al., Oncogene, 2008, 27, 4044, Li et al., Oncogene, 2009, 28, 3442, Mudduluru et al., Mol. Cancer Res. 2010, 8, 159). AXL es fuertemente inducido por transiciones epiteliales a mesenquimales (EMT) en células epiteliales mamarias inmortalizadas y AXL knockdown completamente impidió la propagación de las células de carcinoma de mama altamente metastásico de la glándula mamaria a los ganglios linfáticos y varios órganos principales y aumenta la supervivencia general (Gjerdrum et, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2010, 107, 1124, Vuoriluoto et al., Oncogene, 2011, 30, 1436), indicando que AXL representa un efector crítico aguas abajo de EMT de células

tumorales que requiere de metástasis de cáncer.

[0007] AXL también es inducida durante la progresión de la resistencia a las terapias incluyendo imatinib en tumores del estroma gastrointestinal (Mahadevan et al, Oncogene. 2007, 26, 3909) y herceptina y terapia inhibidora EGFR (por ejemplo, lapatinib) en el cáncer de mama (Liu et al, Cancer Res. 2009, 69, 6871) a través de un "interruptor de tirosina quinasa", y después de la quimioterapia en leucemia mieloide aguda (Hong et al, Cancer Lett., 2008, 268, 314). También se informó que AXL knockdown dió lugar a un aumento significativo en la quimiosensibilidad de células de astrocitoma en respuesta al tratamiento de quimioterapia (Keating et al., Mol. Cancer Ther., 2010, 9, 1298). Estos datos indican AXL como un mediador importante para la resistencia tumoral a la quimioterapia convencional y terapéutica basada en el cáncer molecular.

[0008] El receptor de c-MET se identificó inicialmente como el oncogén TPR-MET en una línea celular de osteosarcoma tratada con un carcinógeno químico. La proteína TPR-Met es capaz de transformar y conferir propiedades invasivas y metastásicas a células no tumorigénicas (Sattler et al., Current Oncology Rep., 2007, 9, 102). El potencial oncogénico es el resultado de la dimerización espontánea y la activación constitutiva de TPR-MET. La expresión aberrante de HGF y c-MET está asociada con el desarrollo y mal pronóstico de una amplia gama de tumores sólidos, incluyendo cáncer de mama, próstata, tiroides, pulmón, estómago, colorrectal, pancreático, renal, ovárico y uterino, glioma maligno, Melanoma uveal y sarcoma osteo-blando (Jaing et al., Rev. Oncol/Hematol., 2005, 53, 35). Los tumores gástricos con una amplificación del gen wt-c-MET son más susceptibles a la inhibición del MET, haciendo de este modo c-MET un blanco atractivo (Smolen et al., Nat. Acad. Sci. USA, 2006, 103, 2316).

[0009] Estudios *in vitro* y en *in vivo* han demostrado que el aumento y la activación de c-MET desregulada conduce a una amplia gama de respuestas biológicas asociadas con el fenotipo maligno. Estas respuestas incluyen el aumento de la motilidad/invasión, aumento de la tumorigenicidad, aumento de la angiogénesis, protección de células de carcinoma de la apoptosis inducida por agentes dañinos del ADN, tales como adriamicina, luz ultravioleta y radiación ionizante y aumento de la tasa de reparación de las rupturas de la cadena de ADN [Comoglio Et. Al J. Clin. Invest., 2002, 109, 857, Sattler et al. Current Oncology Rep., 2007, 9, 102; Fan et. Al, Mol. Cell Biol., 2001, 21, 4968]. Basándose en estos datos, el HGF puede aumentar la mutagenicidad después del daño del ADN, permitiendo que células tumorales con daño genético sobrevivan, y conduciendo así a la resistencia a los regímenes de tratamiento quimioterapéutico y radioterapéutico (Fan et al, Mol. Cell Biol., 2001, 21, 4968; Hiscox et al. Endocrine-Related Cancer, 2004, 13, 1085).

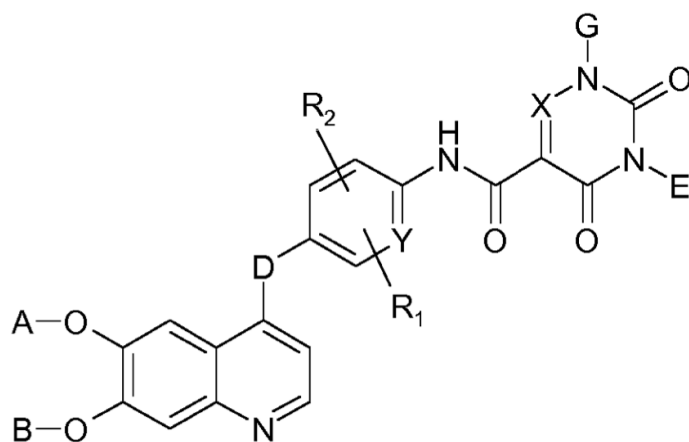
[0010] La amplificación MET desempeña un papel único crítico en la mediación de la resistencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas a los inhibidores de EGFR (por ejemplo TarcevaTM, IressaTM, TykerbTM) la resistencia del cáncer de mama HER2 positivo al trastuzumab (Sattler et al., Update Cancer Ther., 2009, 3, 109, Engleman et al., Science, 2007, 316, 1039, Shattuck et al., Cancer Res., 2008, 68, 1471, Agarwal et al, Br. J. Cancer, 2009, 100, 941, Kubo et al., Int. J. Cancer 2009, 124, 1778). La inhibición de c-MET en células resistentes a TarcevaTM o IressaTM usando shARN o pequeñas moléculas solas o en combinación con un inhibidor de EGFR superó la resistencia mediada por MET a inhibidores de EGFR [Agarwal et al. Al, Br. J. Cancer, 2009, 100, 941; Bachleitner- Hoffman et. Al, Mol. Cancer Ther., 2008, 7, 3499, Tang et al. Al, Br. J. Cancer, 2008, 99, 911; Bean et. al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007, 104, 20932). Debido a las actividades pleiotrópicas, pro-tumorigénicas del eje HGF-c-MET, se prevé que la inhibición de esta vía tenga potentes efectos antitumorales en muchos cánceres comunes a través de múltiples mecanismos complementarios.

[0011] El documento WO 2009/127417 describe compuestos que son inhibidores de quinastas de tirosina receptoras de la familia de receptor AXL adecuada para el tratamiento o la prevención de trastornos asociados con, acompañados por o causados por la hiperfunción de un receptor de la familia de AXL, como el cáncer. El documento WO2012/028332 (publicada el 8 de marzo de 2012) es técnica anterior según el Artículo 54 (3) EPC y describe algunas 2-carboxamidas de 1-nitrógeno-heterocíclico como agentes farmacéuticamente activos, especialmente para el tratamiento y/o prevención de la subfamilia de trastornos inducidos de quinasa de tirosina receptora AXL, incluyendo el cáncer y las metástasis tumorales primarias.

[0012] Existe la necesidad de inhibidores de AXL y c-MET para uso como agentes farmacéuticos.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0013] La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III



Fórmula III

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A, B, D, E, G, X, Y, R₁ y R₂ son como se definen en el presente documento.

[0014] El compuesto de fórmula III tiene actividad inhibidora de AXL y c-MET, y puede usarse para tratar trastornos o condiciones mediadas por AXL-, o c-MET.

[0015] La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la presente invención junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.

[0016] En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la invención para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno o condición mediada por AXL- o por c-MET o afección que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la presente invención.

[0017] La presente invención proporciona además compuestos de la invención para uso en un método para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. Definiciones

[0018] Como se usa en la presente memoria, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuyen a menos que se especifique lo contrario.

[0019] "Alquilamino" o un "grupo alquilamino" se refiere a un grupo -NH-alquilo.

[0020] "Alcoxi" o "grupo alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo

[0021] "Alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo alquilo-OC(=O)-.

[0022] "Alquilo" o "grupo de alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decil, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, etc. Los grupos de alquilo típicamente contienen 1-10 átomos de carbono, tales como 1-6 átomos de carbono.

[0023] "Alquilo sustituido" indica que uno o más átomos de hidrógeno en un grupo de alquilo se ha reemplazado con un átomo diferente o grupo de átomos y el átomo o grupo de átomos que sustituye el átomo de hidrógeno es un "sustituyente". Sustituyentes representativas incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), alcoxycarbonilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₄), carboxilo, formilo, acilo (C₁-C₆), halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, trifluorometilo, mono- o di-(C₁-C₆)alquiloamino, oxo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) alcoxi (C₁-C₆), heterociclilo

(C₂-C₉), heterociclioxi (C₂-C₉), heterociclilo (C₂-C₉) alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₄), carbonilo (C₁-C₆), alquilsulfino (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), mono- y di-(C₁-C₆)aminocarbonilo, aciltio (C₁-C₆), y aciloxi (C₁-C₆).

5 **[0024]** "Alquenilo" se refiere a un grupo de alquilo que contiene el número requerido de átomos de carbono tal como se describe en el presente documento para "alquilo", y que contiene al menos un doble enlace. Ejemplos representativos de grupos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a etenilo, alilo, isopropenilo y 2-metilo-1-propenilo.

10 **[0025]** "Alquenilo sustituido" se indica que uno o más átomos de hidrógeno en un grupo alquenilo que se ha sustituido por un átomo diferente o grupo de átomos y el átomo o grupo de átomos que sustituye el átomo de hidrógeno es un "sustituyente". Sustituyentes representativos incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), alcoxil (C₁-C₈) alquilo (C₁-C₄), carboxilo, formilo, acilo (C₁-C₆), halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxil, hidroxilo, nitro, ciano, amino, trifluorometilo, mono- o di-(C₁-C₆)alquiloamino, oxo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) alcoxil (C₁-C₆), heterociclilo (C₂-C₉) heterociclilo (C₂-C₉), heterociclioxi (C₂-C₉), (C₂-C₉)heterociclilo(C₁-C₄)alcoxil, alcoxycarbonilo (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₄), carbonilo (C₁-C₆), alquilsulfino (C₁-C₆), sulfonilo (C₁-C₆), mono-y di-(C₁-C₆)alquiloaminocarbonilo, aciltio (C₁-C₆), y aciloxi (C₁-C₆).

20 **[0026]** "Alquinilo" se refiere a un grupo de alquilo que contiene el número requerido de átomos de carbono tal como se describe en el presente documento para "alquilo", y que contiene al menos un enlace triple. Ejemplos representativos de grupos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a etinilo, propargilo y 1- y 2-butinilo.

25 **[0027]** "Alquinilo sustituido" se indica que uno o más átomos de hidrógeno en un grupo alquinilo se ha sustituido por un átomo diferente o grupo de átomos y el átomo o grupo de átomos que sustituye el átomo de hidrógeno es un "sustituyente". Sustituyentes representativos incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), alcoxil (C₁-C₈) alquilo (C₁-C₄), carboxilo, formilo, acilo (C₁-C₆), halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxil, hidroxilo, nitro, ciano, amino, trifluorometilo, mono- o di-(C₁-C₆)alquiloamino, oxo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) alcoxil (C₁-C₆), heterociclilo (C₂-C₉), heterociclioxi (C₂-C₉), heterociclilo (C₂-C₉) alcoxil (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alquilsulfino (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), mono-y di-(C₁-C₆)alquiloaminocarbonilo, aciltio (C₁-C₆), y aciloxi (C₁-C₆).

35 **[0028]** Alquanoílo se refiere a un grupo de alquilo C(=O)-.

[0029] El término "C_{x-y}" indica el número de átomos de carbono en un grupo. Por ejemplo, un "alquilo C₁-C₆" es un grupo de alquilo que tiene de uno (1) a seis (6) átomos de carbono.

40 **[0030]** El término "ciano" se refiere a un grupo CN.

[0031] "Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico saturado, no aromático, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y puede estar puenteado, espiro y/o fundido. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos de anillo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y norbornilo.

45 **[0032]** "Cicloalcoxialquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo-O-alquilo-.

[0033] "Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo-alquilo-.

50 **[0034]** "Carbamoil" se refiere a un NH₂C(=O)-.

[0035] N-alquilcarbamoílo o alquilcarbamoílo se refiere a un grupo alquilo-NH-C(=O)-.

55 **[0036]** "N, N-dialquilcarbamoílo" o "dialquilcarbamoílo" se refiere a un grupo (alquilo)(alquilo)_nC(=O)-. En dicho grupo, los grupos de alquilo pueden ser iguales o diferentes.

60 **[0037]** "Arilo" o "grupo de arilo" se refiere a sistemas de anillos de hidrocarburos bicíclicos o tricíclicos monoradicales de 7 a 15 miembros, incluyendo sistemas de anillo puenteados, espiro, y fusionados, en los que al menos uno de los anillos es aromático. Los grupos de arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo. Preferiblemente, el grupo de arilo contiene 6 (es decir, fenilo) o 9 a 15 átomos de anillo. Más preferiblemente, el grupo de arilo contiene 6 (es decir, fenilo), 9 ó 10 átomos de anillo.

65 **[0038]** "Arilo sustituido" indica que uno o más átomos de hidrógeno en un grupo de arilo se ha reemplazado con un átomo diferente o grupo de átomos y el átomo o grupo de átomos que sustituye el átomo de hidrógeno es un "sustituyente". Sustituyentes representativos incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈),

alcoxi (C₁-C₈) alquilo (C₁-C₄), carboxilo, formilo, acilo (C₁-C₆), halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, trifluorometilo, mono- o di-(C₁-C₆)alquiloamino, oxo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) alcoxi (C₁-C₆), heterociclilo (C₂-C₉), heterociclioxi (C₂-C₉), heterociclilo (C₂-C₉) alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₄), carbonilo (C₁-C₆), alquilsulfino (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), mono- y di-(C₁-C₆)aminocarbonilo, aciltio (C₁-C₆), y aciloxi (C₁-C₆).

[0039] "Aralalquilo" se refiere a un grupo de arilo-alquilo-.

[0040] "Aralalcoxi" se refiere a un grupo de arilo-alquilo-O-.

[0041] "Aralalcoxialquilo" se refiere a un grupo de arilo-alquilo-O-alquilo-.

[0042] Ariloxi se refiere a un grupo de arilo-O-.

[0043] "Heterociclilo" o "grupo de heterociclilo" se refiere a anillos de grupos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos no aromáticos de 3 a 15 miembros, que pueden estar saturados o insaturados, pueden estar sustituidos o no sustituidos, pueden estar unidos por puentes, espiro y/o fusionados y que contienen, además de átomos de carbono, al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidilo, homopiperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahydropiranilo, piperidinilo, tetrahydrotienilo, Homopiperidinilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, quiucucidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1] heptano, 8-oxa-3-aza-bicyclo [3.2.1] octano, 3,8-diaza-bicyclo [3.2.1] octano, 2,5-diazobicyclo [2.2.1] heptano, 3,8-diaza-bicyclo [3.2.1] octano, 3, 9-diaza-bicyclo [4.2.1] nonano y 2,6-diaza-bicyclo-[3.2.2] nonano. Preferiblemente, el grupo de heterociclilo contiene de 3 a 10 átomos de anillo. Más preferiblemente, el grupo de heterociclilo contiene de 3 a 7 átomos de anillo. Más preferiblemente, el grupo de heterociclilo contiene de 5 a 7 átomos de anillo, tales como 5 átomos de anillo, 6 átomos de anillo o 7 átomos de anillo. A menos que se indique lo contrario, los grupos de heterociclilo anteriores pueden estar unidos a C o unidos a N cuando sea posible y da como resultado la creación de una estructura estable. Por ejemplo, piperidinilo puede ser piperidina-1-ilo (unido a N) o piperidina-4-ilo (unido a C). Un grupo de heterociclilo también puede incluir sistemas de anillo sustituidos en carbonos de anillo con uno o más grupos funcionales-OH (que pueden además tautomerizar para dar un grupo C=O de anillo) y/o sustituidos en un átomo de azufre de anillo por uno (1) o dos (2) átomos de oxígeno para dar grupos S=O o SO₂, respectivamente.

[0044] "Heterociclilo sustituido" indica que uno o más átomos de hidrógeno en un grupo de heterociclilo se ha sustituido por un átomo diferente o grupo de átomos y el átomo o grupo de átomos que sustituye el átomo de hidrógeno es un "sustituyente". Sustituyentes representativos incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈) alquilo (C₁-C₄), carboxilo, formilo, acilo (C₁-C₆), halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, trifluorometilo, mono- o di-(C₁-C₆)alquiloamino, oxo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) alcoxi (C₁-C₆), heterociclilo (C₁-C₉), heterociclioxi (C₂-C₉), heterociclilo (C₂-C₉), heterociclilo (C₂-C₉) alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alquilsulfino (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆), mono-y di-(C₁-C₆)alquiloaminocarbonilo, aciltio (C₁-C₆), y aciloxi (C₁-C₆).

[0045] "Heterociclihalcoxialquilo" se refiere a un grupo heterociclihalquilo-O-alquilo-.

[0046] "Heterociclicarbonilo" se refiere a un grupo heterociclilo-(C=O)-.

[0047] "Heteroarilo" o "grupo de heteroarilo" se refiere a (a) anillos aromáticos monocíclicos de 5 y 6 miembros que contienen, además de átomos de carbono, al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, y (b) anillos bicíclicos y tricíclicos de 7 a 15 miembros, que contienen, además de átomo(s) de carbono, al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que al menos uno de los anillos es aromático. Los grupos de heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, y pueden estar puenteados, espiro, y/o fusionados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 1,2-dihydroquinolinilo, 3,4-dihydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, cromanilo, furanilo, 2-furanilo, 3-furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, 2-, 3- o 4-piridinilo, pirimidinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, pirazolilo, pirrolilo, 2- ó 3-pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, 3- ó 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, triazolilo, piridina-2-ilo, piridina-4-ilo, pirimidina-2-ilo, piridazina-4-ilo, pirazina-2-ilo, naftiridinilo, pteridinilo, ftalazinilo, purinilo, aloxazinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, 2H-1-benzopiranilo, benzotiadiazina, benzotiazinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, cinolinilo, furopiridinilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo o 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-indolilo, 3H-indolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, 10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*] dodeca-2(7), 3,5-trienilo, 10-aza-triciclo-[6.3.1.0*2,7*] dodeca-2(7), 3,5-trienilo, 12-aza-triciclo [7.2.1.0*2,7*] dodeca-2(7), 3,5-trienilo, 10-aza-triciclo-[6.3.2.0*2,7*] trideca-2 (7), 3,5-trienilo, 2,3,4,5-tetrahydro-Benzo[d]azepinilo, 1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-onilo, 1,3,4,5-tetrahydro-benzo [b] azepina-2-onilo, 2,3, 4,5-tetrahydro-benzo [c] azepina-1-onilo, 1,2,3,4-tetrahydro-benzo [e][1,4] diazepina-5-onilo, 2,3,4,5 tetrahydro-1H-benzo [e][1,4] diazepinilo, 5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-

- benzocicloheptenilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [b] azepinilo, 1,2,4,5-tetrahidro-benzo [e][1,3] diazepina-3-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo [b][1,4] dioxepinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo [f][1,4] oxazepina-5-onilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzocicloheptenilo, 5,5-dioxo-6,7,8, 9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzocicloheptenilo, y 2,3,4,5-tetrahidro-benzo [f][1,4] oxazepinilo. Más preferiblemente, el grupo de heteroarilo contiene 5, 6, o 8 a 15 átomos de anillo. Más preferiblemente, el grupo de heteroarilo contiene de 5 a 10 átomos de anillo, tales como 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo. Un grupo de heteroarilo puede también incluir sistemas de anillo sustituidos en carbonos del anillo con uno o más grupos funcionales -OH o C=O y/o sustituidos en un átomo de azufre del anillo por uno (1) o dos (2) átomos de oxígeno para dar grupos S=O o SO₂, respectivamente.
- [0048]** "Heteroarilo sustituido" indica que uno o más átomos de hidrógeno en un grupo de heteroarilo se ha sustituido por un átomo diferente o grupo de átomos y el átomo o grupo de átomos que sustituye el átomo de hidrógeno es un "sustituyente". Sustituyentes representativos incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), alcoxilo (C₁-C₈) alquilo (C₁-C₄), carboxilo, formilo, acilo (C₁-C₆), halo (C₁-C₄) alquilo, halo (C₁-C₄) alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, trifluorometilo, mono- o di-(C₁-C₆)alquiloamino, oxo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀) alcoxi (C₁-C₆), heterociclilo (C₂-C₉), heterociclioxi (C₂-C₉), heterociclilo (C₂-C₉) alcoxi (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alquilsulfinilo (C₁-C₆), alquilsulfinilo (C₁-C₆), mono-y di-(C₁-C₆)alquiloaminocarbonilo, aciltio (C₁-C₆), y aciloxi (C₁-C₆).
- [0049]** "Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilalquilo.
- [0050]** "Halo" y "halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, y átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- [0051]** "Trihalometilo" se refiere a un grupo -CH₃, los hidrógenos de los que se han sustituido por átomos de halógeno, los cuales pueden ser iguales o diferentes. Grupos de trihalometilo representativos incluyen CF₃, CCl₃, CBr₃ o Cl₃. Un grupo de trihalometilo preferido es CF₃.
- [0052]** "Trihaloalquilo" se refiere a un grupo de alquilo sustituido por tres átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes.
- [0053]** "Alcoxialquilo" o "grupo alcoxialquilo" se refiere a un grupo de alquilo que contiene un sustituyente del grupo alcoxi.
- [0054]** "Hidroxilo", "hidroxi", "grupo hidroxilo" o "grupo hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.
- [0055]** "Amino" o "grupo amino" se refiere a un grupo -NH₂.
- [0056]** "Alquilamino" o "grupo alquilamino" se refiere a un grupo alquilo-N(H)-.
- [0057]** Grupo dialquilamino o dialquilamino se refiere a un grupo (alquilo)(alquilo)N-. En dicho grupo, los grupos de alquilo que sustituyen el nitrógeno puede ser igual o diferente.
- [0058]** "Carboxi", "carboxilo", "grupo carboxi" o "grupo de carboxilo" se refiere a un grupo -COOH.
- [0059]** "Oxo" se refiere a un grupo=O.
- [0060]** "Pseudohalógeno" se refiere a -OCN, -SCN, -CF₃, y -CN.
- [0061]** "Químicamente estable" o "estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para ser aislado a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción. La presente invención se refiere únicamente a compuestos químicamente estables.
- [0062]** "Composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para la administración en uso médico o veterinario.
- [0063]** Cuando las listas de sustituyentes alternativos incluyen miembros que, debido a requisitos de valencia, estabilidad química, u otras razones, no se pueden utilizar para sustituir a un grupo en particular, la lista está destinada a ser leída en contexto para incluir a los miembros de la lista que son adecuados para sustituir el grupo en particular.
- [0064]** "farmacéuticamente aceptable" se refiere a materiales fisiológicamente tolerables, que típicamente no producen una reacción adversa alérgica o de otro tipo, tales como molestias gástricas, mareos y similares, cuando se administra a un mamífero.
- [0065]** "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir, detener, o provocar una mejora de un trastorno o afección que se está

tratando en un sujeto particular o población de sujetos. Por ejemplo, en un ser humano u otro mamífero, se puede determinar experimentalmente una cantidad terapéuticamente eficaz en un entorno de laboratorio o clínico, o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, o agencia extranjera equivalente, para la enfermedad particular y sujeto que está siendo tratado.

[0066] Se debe apreciar que la determinación de formas apropiadas de dosificación, cantidades de dosificación y vías de administración está dentro del nivel de experiencia ordinaria en la técnica farmacéutica y médica, y se describe a continuación.

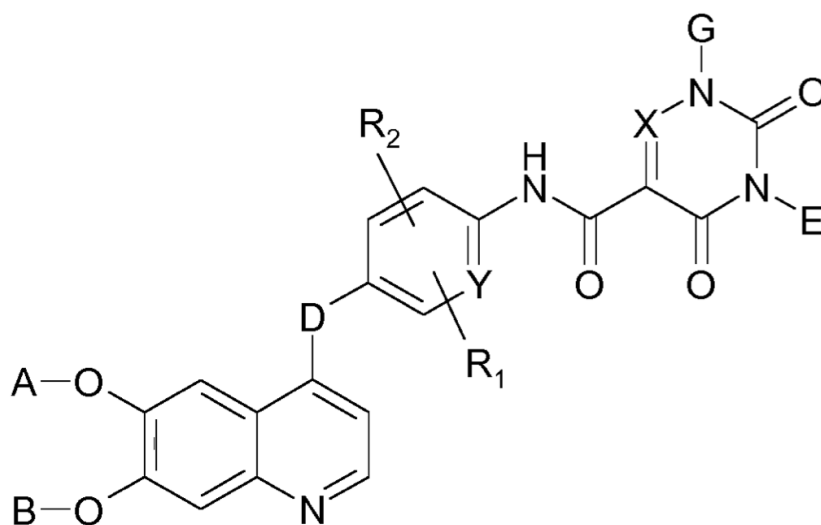
[0067] "Sujeto" se refiere a un miembro de la clase Mammalia. Ejemplos de mamíferos incluyen, sin limitación, seres humanos, primates, chimpancés, roedores, ratones, ratas, conejos, caballos, ganado, perros, gatos, ovejas y vacas.

[0068] "Tratamiento" se refiere a la disminución aguda o profiláctica o alivio de al menos un síntoma o característica asociada o causada por un trastorno que está siendo tratado. Por ejemplo, el tratamiento puede incluir la disminución de varios síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno.

[0069] "Administración" se refiere al método de poner en contacto un compuesto con un sujeto. Los modos de administración incluyen, pero no se limitan a, métodos que implican la puesta en contacto del compuesto por vía intravenosa, intraperitoneal, intranasal, transdérmica, tópica, mediante implantación, subcutánea, parenteral, intramuscular, oral, sistémica y por adsorción.

II. Compuestos

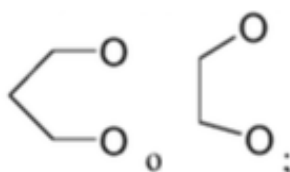
[0070] La presente invención proporciona compuestos de Fórmula III,



Formula III

donde:

A y B son, independientemente, H, alquilo, alcoخالquilo, cicloalquilo, cicloalcoخالquilo, heterocicلالquilo, heterocicلالcoخالquilo, arلالquilo o arلالcoخالquilo, o A y B junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman



5 D es O, S, NH, o C=O;
E es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilo sustituido o heteroarilalquilo, donde el grupo de heteroarilo de heteroarilalquilo puede estar sustituido o no sustituido;
10 G es H, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, alquilo o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo o alquinilo, donde alquilo, alquenilo o cicloalquilo puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcanoilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, heterociclilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo de dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, carboxilo, oxo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, donde los grupos de alquilo de dialquilcarbamoilo pueden ser
15 iguales o diferentes, y heterociclicarbonilo;
X es C-R₄ o N, donde R₄ es H o alquilo;
Y es N, CH o C, donde C puede estar sustituido por uno de los grupos R₁ o R₂; y
R₁ y R₂ son, independientemente, H, alquilo, halo, alcoxi, trihaloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo en dialquilamino pueden ser iguales o diferentes; o
20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0071] Una realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de Fórmula III en la que A y B son, independientemente, alquilo, heterociclicilalquilo o heterociclicilcarbonilo.

25 **[0072]** Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de Fórmula III en la que A y B son, independientemente, alquilo.

[0073] Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de Fórmula III en la que D es O, S o NH.

30 **[0074]** Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de fórmula III en la que D es O.

[0075] Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de fórmula III en la que R₁ y R₂ son, independientemente, halo, alcoxi, alquilo o H.

35 **[0076]** Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de fórmula III en la que R₁ y R₂ son, independientemente, halo o alcoxi.

[0077] Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de fórmula III en la que R₁ y R₂ son, independientemente, metoxi o fluoro.

40 **[0078]** Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de fórmula III en la que X es N o CH.

45 **[0079]** Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de fórmula III en la que X es CH.

[0080] Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de fórmula III en la que G es alquilo donde alquilo puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcanoilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, heterociclilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo de dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, carboxilo, oxo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, donde los grupos de alquilo de dialquilcarbamoilo pueden ser los mismos o diferentes, y heterociclicilcarbonilo.

50 **[0081]** Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de Fórmula III en la que E es arilo, arilo o cicloalquilo sustituido.

[0082] Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de fórmula III en la que E es arilo sustituido.

60 **[0083]** Otra realización preferida de la presente invención proporciona compuestos de fórmula III en la que A y B son, independientemente, alquilo; D es O, S o NH; R₁ y R₂ son, independientemente, halo, alcoxi, alquilo o H; X es N o CH; G es alquilo, donde alquilo puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcanoilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, heterociclilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo de dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, carboxilo, oxo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, donde los grupos de alquilo de dialquilcarbamoilo pueden ser los mismos o diferentes, y heterociclicilcarbonilo; y E es arilo,
65

arilo o cicloalquilo sustituido.

[0084] En otras realizaciones preferidas, la presente invención proporciona cualquiera de los compuestos como se describe en los Ejemplos.

[0085] La presente invención proporciona sales de la AXL y compuestos inhibidores de c-MET que se describen aquí. Preferiblemente, las sales son farmacéuticamente aceptables. Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico y fósforo, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos alcanóicos hidroxilo, ácidos alcanodíicos, ácidos aromáticos, y ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Por tanto, tales sales incluyen, pero no se limitan a, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, feniloacetato, citrato, lactato, ascorbato, piroglutamato, maleato, tartrato y metanosulfonato. También se contemplan las sales de aminoácidos tales como arginato, gluconato, galacturonato, y similares; véase, por ejemplo, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19.

[0086] Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos descritos en el presente documento se pueden preparar poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la manera convencional. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de la manera convencional. Las formas de base libre difieren de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son en general equivalentes a su respectiva base libre para los propósitos de la presente invención.

[0087] Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento se forman con metales o aminas, tales como hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, o de aminas orgánicas. Ejemplos de metales usados como cationes incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, magnesio, y calcio. Ejemplos de aminas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina (etano-1,2-diamina), N-metilglucamina, y procaina; véase, por ejemplo, Berge et al., supra., 1977.

[0088] Las sales de adición de base de compuestos ácidos se pueden preparar poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son en general equivalentes a su respectivo ácido libre para los propósitos de la presente invención.

[0089] Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, e isómeros geométricos. Los isómeros geométricos incluyen compuestos de la presente invención que tienen grupos de alqueno, que pueden existir como conformaciones entgegen o zusammen, en cuyo caso todas las formas geométricas de las mismas, tanto entgegen como zusammen, cis y trans, y sus mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención tienen grupos carbocíclico, que pueden estar sustituidos en más de un átomo de carbono, en cuyo caso todas las formas geométricas de los mismos, tanto cis como trans, y sus mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Todas estas formas, incluyendo (R), (S), epímeros, diastereómeros, cis, trans, syn, anti, (E), (Z), tautómeros, y sus mezclas, están contempladas en los compuestos de la presente invención.

[0090] Los compuestos a utilizar en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas, son equivalentes a las formas no solvatadas y están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

III. Composiciones farmacéuticas

[0091] La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente para la misma. La composición farmacéutica puede contener dos o más compuestos de la presente invención (es decir, dos o más compuestos de la presente invención se pueden utilizar juntos en la composición farmacéutica). Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, estas composiciones son útiles en el tratamiento de un trastorno o afección mediada AXL- o c-MET. Los compuestos de la invención también se pueden combinar en una composición farmacéutica que comprende también compuestos que son útiles para el tratamiento de cáncer u otra AXL- o trastorno mediado por c-MET.

[0092] Un compuesto de la presente invención se puede formular como una composición farmacéutica en forma de un jarabe, un elixir, una suspensión, un polvo, un gránulo, un comprimido, una cápsula, una pastilla, un trocisco, una solución acuosa, una crema, una pomada, una loción, un gel, una emulsión, etc. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención causará una disminución en los síntomas o indicios de una enfermedad asociada con una AXL o trastorno mediado por c-MET medido cuantitativamente o cualitativamente.

[0093] Para la preparación de una composición farmacéutica de un compuesto de la presente invención, portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos, o un material encapsulante.

[0094] En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido (es decir, el compuesto de la presente invención). En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

[0095] Los polvos y comprimidos contienen de 1% a 95% (en peso) del compuesto activo (es decir, el compuesto de la presente invención). En otra realización, el compuesto activo varía desde 5% a 70% (en peso). Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está así en asociación con él. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y grageas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

[0096] Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y de ese modo se solidifica.

[0097] Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Para la inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

[0098] Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados como se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden hacerse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

[0099] También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

[0100] La preparación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

[0101] La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0,1 mg a 1000 mg, preferiblemente 1,0 mg a 100 mg, o desde 1% a 95% (en peso) de una dosis unitaria, de acuerdo a la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

[0102] Los vehículos farmacéuticamente aceptables se determinan en parte por la composición particular que se administra, así como por el método particular usado para administrar la composición. En consecuencia, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas de la presente invención (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a ed, Gennaro et al Eds, Lippincott Williams y Wilkins, 2000).

[0103] Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede hacer en formulaciones en aerosol (es decir, pueden "nebulizarse") para administrarse por inhalación. Las formulaciones en aerosol se pueden colocar en propelentes presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares.

[0104] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral, tales como, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, intradérmica y subcutánea, incluyen soluciones para inyección, acuosas y no acuosas isotónicas estériles, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. En la práctica de esta invención, las composiciones se pueden administrar, por ejemplo, por infusión intravenosa, por vía oral, tópica, intraperitoneal, intravesical o intratecal. Las formulaciones de compuestos pueden presentarse en dosis unitarias o recipientes multi-dosis sellados, tales como ampollas y viales. Las soluciones inyectables y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

[0105] La dosis administrada a un sujeto, en el contexto de la presente invención, debería ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica beneficiosa en el sujeto con el tiempo. La dosis se determinará por la eficacia del compuesto particular empleado y la condición del sujeto, así como la zona de peso corporal o la superficie del sujeto a tratar. El tamaño de la dosis también será determinado por la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso que acompañe la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. En la determinación de la cantidad eficaz del compuesto a administrar en el tratamiento o profilaxis del trastorno que se está tratando, el médico puede evaluar factores tales como los niveles circulantes en plasma del compuesto, toxicidades del compuesto, y/o la progresión de la enfermedad, etc. En general, la dosis equivalente de un compuesto es de aproximadamente 1 µg/kg a 10 mg/kg para un sujeto típico. Muchos métodos de administración diferentes son conocidos para los expertos en la técnica.

[0106] Para la administración, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a una velocidad determinada por factores que pueden incluir, pero no se limitan a, la LD₅₀ del compuesto, el perfil farmacocinético del compuesto, fármacos contraindicados, y los efectos secundarios del compuesto a varias concentraciones, tal como se aplican a la masa y la salud general del sujeto. La administración se puede lograr a través de dosis únicas o divididas.

IV. Métodos de tratamiento

[0107] En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la invención para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno o afección mediada por AXL- o por c-MET que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma farmacéuticamente aceptable de sus sales. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno o afección mediada por AXL o por c-MET. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al sujeto en una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno o afección mediada por AXL- o por c-MET. En otra realización, el trastorno o afección mediada por AXL- o por c-MET es cáncer. En otra realización, el trastorno o afección mediada por AXL- o por c-MET es el desarrollo de resistencia a terapias contra el cáncer. En otra realización, la afección mediada por AXL o por c-MET se selecciona de leucemia mielógena crónica, trastorno mieloproliferativo, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, carcinoma de células renales, glioblastoma, cáncer de mama, leucemia mieloide aguda, cáncer colorrectal, cáncer uterino, glioma maligno, melanoma uveal, osteosarcoma y sarcoma de tejidos blandos.

[0108] El trastorno o afección mediada por AXL- o por c-MET se pueden tratar profilácticamente, de forma aguda y crónica usando compuestos de la presente invención, dependiendo de la naturaleza del trastorno o condición. Típicamente, el huésped o sujeto en cada uno de estos métodos es humano, aunque otros mamíferos también pueden beneficiarse de la administración de un compuesto de la presente invención.

[0109] En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención para uso en un método para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una forma de sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto en necesidad del mismo. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al sujeto en una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una forma de sal

farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo es AXL- o c-MET mediada. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo se selecciona de leucemia mielógena crónica, trastorno mieloproliferativo crónico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, carcinoma de células renales, glioblastoma, cáncer de mama, leucemia mieloide aguda, cáncer colorrectal, cáncer uterino, glioma maligno, melanoma uveal, osteosarcoma y sarcoma de tejidos blandos.

[0110] El trastorno proliferativo puede ser tratado profilácticamente, de forma aguda y crónica usando compuestos de la presente invención, dependiendo de la naturaleza del trastorno o condición. Típicamente, el huésped o sujeto en cada uno de estos métodos es humano, aunque otros mamíferos también pueden beneficiarse de la administración de un compuesto de la presente invención.

[0111] En las aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, o intraperitoneal. También, los compuestos descritos en este documento pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica. En otra realización, los compuestos de la presente invención se suministran por vía oral. Los compuestos también se pueden administrar por vía rectal, bucal o por insuflación.

[0112] Los compuestos utilizados en el método farmacéutico de la invención se pueden administrar a la dosificación inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg al día. En otra realización, el intervalo de dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos del sujeto, la gravedad de la afección que se trata, y el compuesto empleado. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia del practicante. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea.

V. Química

[0113] A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron tal como se recibieron. ¹H RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Avance a 400 MHz en el disolvente indicado con tetrametilsilano como patrón interno. La HPLC analítica se realizó utilizando una Zorbax RX-C8, 5 X 150 mm, eluyendo la columna con una mezcla de acetonitrilo y agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% con un gradiente de 10-100%. Resultados de LCMS se obtuvieron de un Bruker Esquire 2000 Mass Spec con el Agilent 1100 HPLC equipado con un Agilent Eclipse XDB-C8, 2 X 30 mm 3,5 micras columna. La columna era a la temperatura ambiente, con un tiempo de ejecución de cinco (5) minutos, una velocidad de flujo de 1,0 ml/min, y una mezcla disolvente de 10% (0,1% ácido fórmico/agua): 100% (acetonitrilo/0,1% ácido fórmico). Cromatografía en columna en fase normal automatizada se realizó en un CombiFlash Companion (ISCO, Inc.). HPLC preparativa de fase inversa se realizó en un Gilson GX-281 equipado con bombas Gilson 333 y 334 que usan una columna Phenomenex 00F-4454-00-AX Gemini-NX 5μ C18. Se registraron puntos de fusión en un aparato Mel-Temp y están sin corregir.

Síntesis

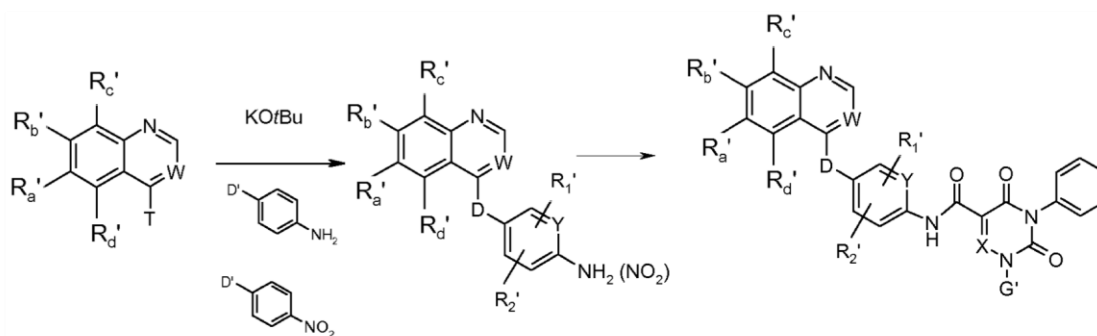
[0114] Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación o utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica de la química orgánica o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, o por, los descritos a continuación. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de partida son de origen comercial o se sintetizan fácilmente por métodos estándar bien conocidos para un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

[0115] Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados son adecuados para las transformaciones que se efectúan. También, en la descripción de los siguientes métodos sintéticos, es de entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de evaluación se eligen para ser condiciones estándar para esa reacción, que debe reconocerse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

[0116] Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritas en el presente documento existen únicamente para propósitos ilustrativos y que diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos se sugerirán por expertos en la técnica y se incluirán dentro del espíritu y alcance de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Transformaciones químicas específicas se indican en los esquemas siguientes y un experto en la técnica apreciará que una variedad de diferentes reactivos puede usarse en lugar de los enumerados. Reemplazos comunes para

tales reactivos se pueden encontrar en, pero se limitan a, textos tales como "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis" Leo A. Paquette, John Wiley & Son Ltd (1995) o "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" Richard C. Larock. Wiley-VCH y "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis" Kurti y Czako, Elsevier, 2005 y las sus referencias.

[0117] Los ejemplos de la presente invención pueden ser producidos de acuerdo a las rutas de síntesis tal como se representa en los esquemas 1 a 6, y por los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento y dentro de los ejemplos.

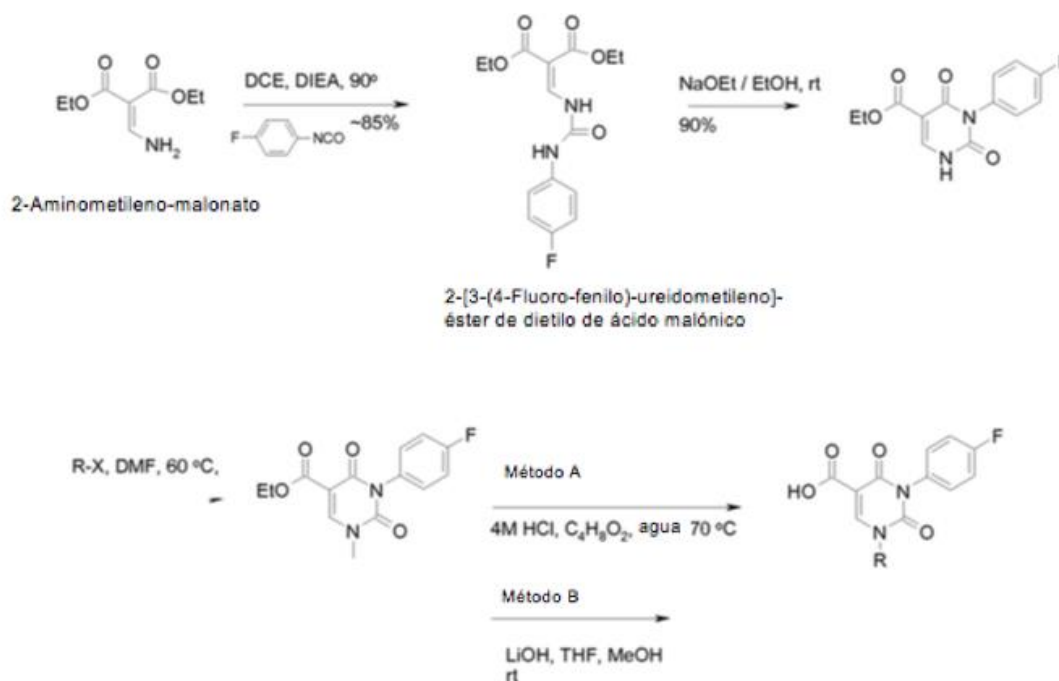


Esquema 1

[0118] En Esquema 1, W y X son como se define en este documento. T es Br, Cl o I. D' es OH, SH, NH₂, o NH-alquilo. D es O, S, NH, o N-alquilo. R_a', R_b', R_c', R_d', R₁' y R₂', son R_a, R_b, R_c, R_d, R₁ y R₂, respectivamente, tal como se define en el presente documento, o son precursores sintéticos. Y es N, CH o C, donde C puede estar sustituido por uno de los grupos R₁' o R₂'.

[0119] En cuanto al Esquema 1, 4-cloroquinolinas o derivados de 4-bromoquinolina sustituidos son conocidos y se pueden sintetizar como se describe en la literatura a partir de arilaminas adecuadamente sustituidas y ácido de Meldrum en presencia de ortoformiato de trimetilo (Bioorg. MedChem. Lett., 1997, 7, 789, WO9813350, US20080004273). Alternativamente quinolinas adecuadamente sustituidas se pueden sintetizar a partir de acetofenonas sustituidas por métodos descritos en la literatura (por ejemplo J. Med Chem 2005, 48, 1359; EP1153920; WO201145084). Análogos de quinazolininas se pueden sintetizar por métodos de la bibliografía (descritos en J. Med Chem 2005, 48, 1359; J. Med Chem 2006, 49, 2186; J. Med Chem 2010, 53, 8089). La síntesis de quinolinas enlazadoras N, O, y S y intermedias quinazolininas se describen en J. Med. Chem. 2005, 48, 1359. A 4-(aminofenoxi) derivado de quinolina se pueden producir por reacción de un derivado de nitrofenol con el derivado de 4-cloroquinolina en un disolvente adecuado, por ejemplo, clorobenceno, para sintetizar un derivado de 4-(nitrofenoxi)quinolina o un correspondiente derivado de quinazolina y después se hace reaccionar el derivado de 4-(nitrofenoxi)quinolina en un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilo formamida, etanol o acetato de etilo en presencia de un catalizador, por ejemplo, paladio de hidróxido-carbono o paladio-carbono, en una atmósfera de hidrógeno. El grupo nitro también se puede reducir con cinc o hierro. Alternativamente, el derivado 4-(aminofenoxi)quinolina puede ser producido por reacción de un derivado de aminofenol con el derivado de 4-cloroquinolina en un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio o t-butoxido potásico. El derivado de 4-(aminofenoxi)quinazolina se puede producir disolviendo un derivado de aminofenol en una solución acuosa de hidróxido de sodio y sometiendo la solución a una reacción en dos fases con una solución del derivado de 4-cloroquinazolina en un disolvente adecuado, DMF, THF, o cetona de metilo de etilo, en presencia de un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo cloruro, tetra-n-butilamonio.

[0120] Un ejemplo de la síntesis de 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácidos carboxílicos se muestra en el Esquema 2.

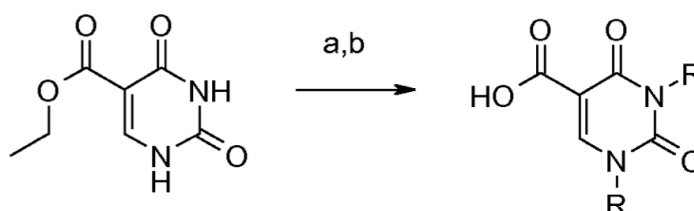


Esquema 2

[0121] Cuando, en el esquema 2, DCE es dicloroetano, DIEA es diisopropiletilamina, NaOEt es etóxido de sodio, EtOH es etanol, DMF es dimetilformamida, C₄H₈O₂ es dioxano, THF es tetrahydrofurano, MeOH es el etanol, y RX es un haluro de alquilo.

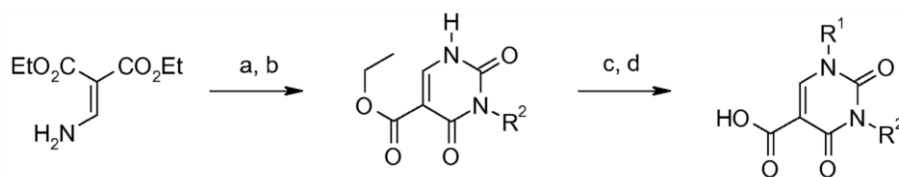
[0122] A partir de un malonato de 2-aminometileno y reaccionando con cualquier arilo, heteroarilo o isocianato de alquilo apropiado produce ésteres de ureidometileno-ácidos malónicos. Los ésteres de ureidometileno-ácido malónico pueden ciclarse utilizando una base tal como KOH, NaOH o etóxido de sodio en etanol para producir N1-H 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidina-5-ésteres de ácido carboxílico. A partir de 2-malonato aminometileno N-sustituido produce un 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidina-5-éter de ácido carboxílico sustituido por N1. A partir de la sustitución en el malonato de metileno, por ejemplo 2-(1-aminoetilideno) éter de ácido malónico o 2-(1-amino-2-ciclopropilo-etilideno) éter de ácido malónico produce el correspondiente 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidina-6-metilo-5-éter de ácido carboxílico sustituido por C6 o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidina-6-ciclopropilmetilo-5-éter ácido carboxílico. La intermedia N1-H puede alquilarse en condiciones estándar utilizando una base, por ejemplo K₂CO₃ en un disolvente tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida para producir N1-sustituido-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidina-5-éter de ácido carboxílico.

[0123] 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidina-5-ésteres de ácidos carboxílicos que son N1 y N3 no sustituidos pueden ser mono- o dialquilados utilizando condiciones estándar como se describe en el esquema 3 o en el esquema 4.



Esquema 3

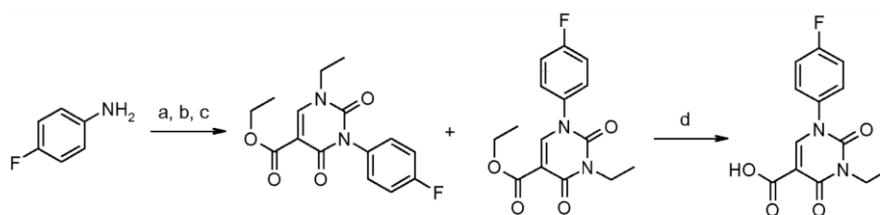
[0124] a. haluro de alquilo, K₂CO₃, dimetilformamida, 80°C. b. 1N LiOH, tetrahydrofurano, metanol, 65°C, o 4N HCl en dioxano acuoso, 80°C.



Esquema 4

[0125] a. R^2NCO , DIEA, dicloroetano, $100^\circ C$, 6 hr. b. etóxido de sodio, etanol, rt, 18 h. c. R_1 haluro, K_2CO_3 , dimetilformamida, $80^\circ C$. d. 4N HCl en dioxano acuoso, $80^\circ C$, en la que R_1 y R_2 son alquilo.

[0126] La hidrólisis de los ésteres de ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico se puede lograr bajo ácido estándar o condiciones de hidrólisis básica para producir los ácidos.



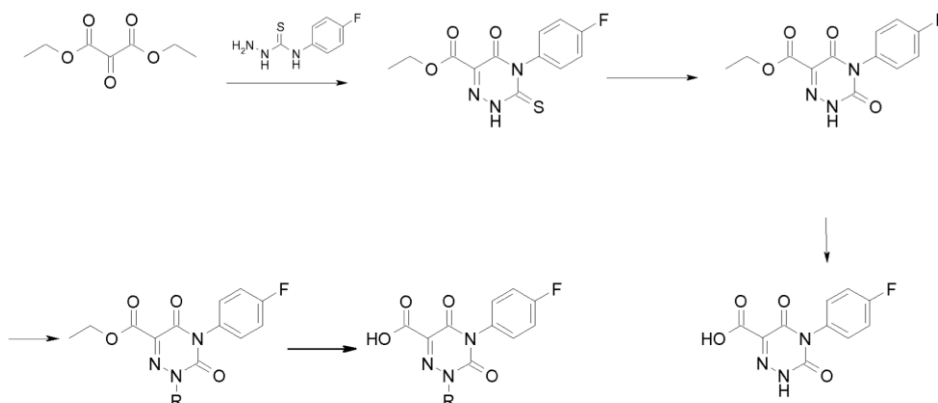
Esquema 5

[0127] a. isocianato de etilo, tetrahidrofurano, $0^\circ C$. b. etoximetilenmalonato de dietilo, etóxido de sodio, etanol, rt, 48 h. c. acetato de etilo/hexanos. D. LiOH 1N, metanol, tetrahidrofurano, $60^\circ C$, 18 horas.

[0128] Ejemplos en los que 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-amidas de ácido carboxílico son N1 arilo o N1 heteroarilo se pueden sintetizar como se describe en el esquema 5. La síntesis de N1 4-fluorofenilo está delineado en el Ejemplo 91. La reacción secuencial de 4-fluoroanilina con isocianato de etilo y después etoximetilenmalonato de dietilo produce 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-éter etílico del ácido carboxílico y 3-etilo-1-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-éter de etilo de ácido carboxílico. El isómero 1-(4-fluorofenilo) se separa fácilmente por cristalización. 3-etilo-1-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico se produce bajo hidrólisis básica y también se puede sintetizar en condiciones ácidas, a continuación, acoplándose después a (6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilamina para producir la amida de arilo N1 ejemplo 91.

3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-ésteres de ácido carboxílico puede sintetizarse como se indica en el esquema 6.

[0129]



Esquema 6

[0130] 2-Oxo-ácido malónico de éter dietílico y condensación de 4-tiosemicarbazida de fluorofenilo producido 4-(4-fluorofenilo)-5-oxo-3-tio-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-éter etílico del ácido carboxílico. La oxidación con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno y ácido acético produce 4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-ácido carboxílico de éter etílico. La alquilación bajo las condiciones descritas para 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ésteres de ácido carboxílico produjeron 4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-ésteres de etilo de ácido carboxílico sustituido por N2. 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-ésteres de etilo de ácido carboxílico no sustituidos por N1 y N4, se pueden alquilar para producir el correspondiente 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-ésteres etílicos de ácido carboxílico sustituidos. Hidrólisis del 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-ésteres de etilo de ácido carboxílico, se puede lograr en condiciones ácidas o básicas para producir 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-ácidos carboxílicos. Intermedios de acoplamiento de anilina con estos ácidos se puede conseguir usando los procedimientos estándar conocidos HATU, HOBT o EDCI, en un disolvente apropiado tal como DMF o THF o mediante la conversión del ácido al cloruro de ácido y haciendo reaccionar con la amina en un disolvente inerte.

Ejemplos

Métodos de síntesis generales para 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácidos carboxílicos

Método A: 1-ciclopropilmetilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico

[0131]

a) A 2-Aminometileno-éter dietílico del ácido malónico (16,7 g, 89,2 mmol) y 4-isocianato de fluorofenilo (10,6 ml, 93,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml, 320 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (17,1 ml, 98,1 mmol) y se calentó a 100°C durante 6 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se recogió el sólido y se lavó con éter para dar la urea (24,5 g, 85%). pf=198-200°C; LCMS m/z=347 (M+23); ¹H RMN (DMSO) δ:10,57 (d, 1H, J=12,3 Hz), 10,41 (s, 1H, J=12,45 Hz), 8,45 (d, 1H, J=12,5 Hz), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,16 a 7,21 (m, 2H), 4,24 (q, 2H, J=7 Hz), 4,15 (q, 2H, J=7 Hz), 1,22-1,28 (m, 6H).

b) 2-[3-(4-fluorofenilo)ureidometileno] éter de dietilo de ácido malónico (24 g; 70 mmol) se suspendió en etanol (100 ml) y se añadió 21% NaOEt en EtOH (41,7 ml, 112 mmol) gota a gota a ta. La mezcla se agitó 4 h, después de cuyo tiempo la mezcla se convirtió en una suspensión espesa. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (EtOAc) y ácido cítrico 1M. La capa de EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido se trituró con éter-hexanos (1/3) para dar 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-éter etílico del ácido carboxílico como un sólido blanco. pf 206-8°C; LCMS m/z=279 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,0 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,31 (s ancho, 2H), 7,29 (d, 2H, J =³Hz), 4,17 (q, 2H, J=7 Hz), 1,23 (t, 3H, J=7 Hz).

c) 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-éter etílico de ácido carboxílico (3,50 g, 11,6 mmol), carbonato de potasio (3,22 g, 23,3 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (3,39 ml, 35,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se calentó a 65°C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta, se repartida entre EtOAc y 1N Na₂CO₃, agua y salmuera y después se secó sobre MgSO₄. LCMS m/z=333 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃): 8,42 (s, 1H), 7,16-7,19 (m, 4H), 4,35 (q, 2H, J=7 Hz), 3,74 (d, 2H, J=7 Hz), 1,35 (t, 3H, J=7 Hz), 1,25 (m, 1H), 0,72 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

d) El aceite procedente de la etapa C se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió tetrahidrofurano (10 ml) y 1 M de hidróxido de litio (10,6 ml). Después de agitarse a ta durante 6 h la mezcla se concentró y se extrajo con 1N Na₂CO₃ (2x). La capa básica se acidificó con 1N HCl en un baño de hielo y el producto se recogió y se secó para dar 1-ciclopropilmetilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico en forma de un sólido blanco. LCMS m/z=305 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ: 12,62 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 4H), 3,79 (d, 2H, J=7,2 Hz), 1,20 (m, 1H), 0,50-0,55 (m, 2H), 0,38-0,42 (m, 2H).

Método B: 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico

[0132]

a) 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-éter etílico de ácido carboxílico (15 g, 54 mmol), carbonato de potasio (14,9 g, 108 mmol) y yoduro de isopropilo (10,8 ml, 108 mmol) en N,N-dimetilformamida (35 ml) se calentó a 70°C durante 12 h. La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc y se filtró. La capa de EtOAc se lavó con 1N Na₂CO₃, agua y salmuera y se concentró. El producto se cristalizó en EtOAc-éter-hexanos para dar [3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-éter etílico de ácido carboxílico como un sólido blanco (15,5 g, 90%). pf 142-4°C; LCMS m/z=321 (M+1), ¹H RMN (CDCl₃) δ:8,35 (s, 1H), 7,14-7,19 (m, 4H), (4,91 (h, 1H, J=6,8 Hz), 4,35 (q, 2, J=7,2 Hz), 1,44 (d, 6H, J=7 Hz), 1,36 (t, 3H, J=7,2 Hz).

b) [3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-éter etílico de ácido carboxílico 15 g, 47 mmol) se añadió 4M HCl en dioxano (18,7 ml, 216 mmol) y agua (5 ml) y se calentó a 70°C durante la noche. El

producto, al enfriarse, agua precipitado adicional se añadió (~10 ml) y el producto se recogió y se secó para dar 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico en forma de un sólido blanco. pf 168-9°C; LCMS m/z=293 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,29 -7,39 (m, 4H), 4,72 (h, 1H, J=6,8 Hz), 1,38 (d, 6H, J=6,8 Hz).

5

Método C. 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-metoxipropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina 5-carboxílico

[0133]

10 a) 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico (0,25 g, 1,0 mmol), y carbonato de potasio (0,55 g, 4,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml, 60 mmol) se calentó a 65°C durante 12 h. La mezcla se filtró, se concentró y se diluyó con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con agua y salmuera después se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite.

15 b) Este aceite se disolvió en metanol/tetrahidrofurano (MeOH/THF) (1:1; 5 ml) y se añadió 3 ml de 1N LiOH, después se calentó a 60°C durante 1h. La solución enfriada se acidificó con HCl concentrado y el sólido blanco se recogió para dar 125 mg (40%) de 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-metoxi-propilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico en forma de un sólido blanco. LCMS m/z=323 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,6 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,30-7,37 (m, 4H), 3,97 (t, 2H, J=7,2 Hz), 3,39 (t, 2H, J=6,3 Hz), 3,2 (s, 3H), 1,88 (q, 2H, J=6,2 Hz).

20

[0134] Los siguientes 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácidos carboxílicos se sintetizaron usando los métodos A, B o C descritas anteriormente.

25 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=251 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ: 12,56 (b, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 4H). 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. pf = 166-8°C; LCMS m/z=279 (M+1); ¹H NMR (DMSO) δ:12,6 (bs, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 4H), 3,94 (q, 2H, J=7,3 Hz), 1,25 t, 3H, J=7 Hz). 3-(4-fluorofenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico LCMS m/z=265 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,59 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,3 (m, 4H), 3,56 (s, 3H). 1-alilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico. LCMS m/z=291 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ: ¹H RMN (DMSO) δ:12,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,27-7,41 (m, 4H), 5,89-5,99 (m, 1H), 5,24-5,35 (m, 2H), 4,53 (m, 2H).

30 1-(3,3-Difluoroalilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=327 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,6 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,31-7,34 (m, 4H), 4,90-4,96 (m, 1H), 4,84-4,86 (m, 1H), 4,54 (d, 2H) 4,78 (m, 1H), 4,60-4,68 (m, 1H), 4,56-4,59 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,47 (m, 1H).

35 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-metilo-but-2-enilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico. LCMS m/z=342 (M+23); ¹H RMN (DMSO) δ:12,6 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,30-7,38 (m, 4H), 5,3 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 1,7 (s, 6H). 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-propilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=293 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,62 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,30-7,37 (m, 4H), 3,87 (t, 2H, J=7,5 Hz), 1,67 (q, 2H, J=7,5 Hz), 0,89 (t, 3H, J=7,5 Hz).

40 3-(4-fluorofenilo)-1-isobutilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina- 5-ácido carboxílico. LCMS m/z=307 (M+1). 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-pentilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=321 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,62 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,30-7,38 (m, 4H), 3,89 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H, J=7,4 Hz).

45 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-6-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=293 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:13,036 (s, 1H), 7,28-7,33 (m, 4H), 3,96 (q, 2H, J=7 Hz), 2,57 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, J=7 Hz). 1-(2-etoxietilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=323 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,509 (s, 1H), 8,66 (s, ¹H), 7,39-7,39 (m, 4H), 4,09 (t, 2H, J=5 Hz), 3,61 (t, 2H, J=5 Hz), 3,47 (q, 2H, J=7,2 Hz), 1,11 (t, 3H, J=7,2 Hz). 1-(2-benciloxietilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=385 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,59 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,31-7,34 (m, 9H), 4,52 (s, 2H), 4,15 (t, 2H, J=5 Hz), 3,68 (t, 2H, J=5 Hz). 3-(4-fluorofenilo)-1-(2-isopropoxi-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=337 (M+1). ¹H RMN (DMSO) δ:12,57 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,32-7,36 (m, 4H), 4,06 (br, 2H), 3,6 (br, 3H), 1,07 (d, 6H, J=6 Hz).

50 1-(3-benciloxipropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=399 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,59 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,24-7,35 (m, 9H), 4,43 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

55 3-(4-fluorofenilo)-1-(2-morfolina-4-il-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico; clorhidrato. LCMS m/z=400 (M+1). ¹H RMN (DMSO) δ:11,11 (br, 1H), 10,18 (br, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 4,32 (br, 2H), 3,93 (m, 4H), 3,73-3,79 (m, 6H). 1-((S)-2,2-dimetilo-1,3-dioxolano-4-ilmetilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=365 (M+1). ¹H RMN (DMSO) δ:12,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 4,34 (br, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

60 1-(2-dimetilaminoetilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico; clorhidrato. LCMS m/z=358 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,4 (b, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,3-7,42 (m, 4H), 4,3 (t, 2H, J=7 Hz), 3,4 (m, 2H), 2,8 (d, 6H), 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(2-pirrolidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidro-ácido pirimidina-5-ácido carboxílico; Hidrocloruro. LCMS m/z=384 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,63 (br s, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 4,29 (t, 2H, J=5,2 Hz), 3,47 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 1,89 a 2,0 (m, 4H). 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(2-piperidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico;

65

clorhidrato. LCMS m/z=398 (M+1).

3-ciclohexilo-1-etilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=267 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,87 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,07-1,33 (m, 6H).

5 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico; clorhidrato. LCMS m/z=372 (M+1).

3-(4-fluorofenilo)-1-(3-morfolina-4-il-propilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico; clorhidrato. LCMS m/z=414 (M+1).

10 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=335 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,30-7,38 (m, 4H), 4,58 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). 1-(4-Benciloxibutilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=413 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,63 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 4H), 4,46 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 2H). 1-ciclobutilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-5-ácido carboxílico 1,2,3,4-tetrahidropirimidina. LCMS m/z=305 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,64 (s, 1H), 8,82 (s, 0,5H), 8,52 (s, 0,5H), 7,30-7,39 (m, 4H), 4,74 (m, 0,5H), 3,78 (m, 0,5H), 2,29-2,40 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,22 (m, 0,5), 0,40-0,54 (m, 1,5H) RMN muestra rotámeros.

15 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-prop-2-inilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=289 (M+1).

3-(4-fluorofenilo)-1-(2-imidazol-1-il-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=345 (M+1).

20 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(2-pirazol-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=345 (M+1).

3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-fenilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=355 (M+1). 1-(2-[1,3] dioxolano-2-il-etilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=351 (M+1).

25 1-Dietilcarbamoilmetilo-3-(4-fluorofenilo) amida de ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LC-MS m/z = 364 (M+1).

3-(4-fluoro-fenilo)-1-(2-morfolina-4-il-2-oxo-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico amida. LCMS m/z=376 (M+1).

30 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-[2-(2-oxo-pirrolidina-1-il)-etilo]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. CL-MS m/z=362 (M+1).

1-(2-fluoroetilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=397 (M+1).

1-terc-butoxicarbonilmetilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=365 (M+1).

35 3-(4-fluoro-fenilo)-1-oxazol-2-ilmetilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=332 (M+1).

3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidrofurano-2-ilmetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. CL-MS m/z=335 (M+1).

40 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-pirano-4-ilmetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. CL-MS m/z=349 (M+1).

3-(4-fluoro-fenilo)-1-(2-metilo-tiazol-4-ilmetilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. CL-MS m/z=362 (M+1).

1-ciclopentilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=319 (M+1).

45 1-bencilo-3-(4-fluoro-fenilo) amida de ácido 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=340 (M+1).

3-(4-fluorofenilo)-1-[2-(2-fluorofenilo)etilo]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-amida de ácido carboxílico. LCMS m/z=372 (M+1).

3-(4-fluorofenilo)-1-[2-(4-fluoro-fenilo)-etilo]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-amida de ácido carboxílico. LCMS m/z=372 (M+1).

50 1-(2-ciclohexilo-etilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=360 (M+1).

3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(3-fenilpropilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=369 (M+1).

55 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2-pirrolidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. CL-MS m/z=362 (M+1).

1-dimetilcarbamoilmetilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=336 (M+1).

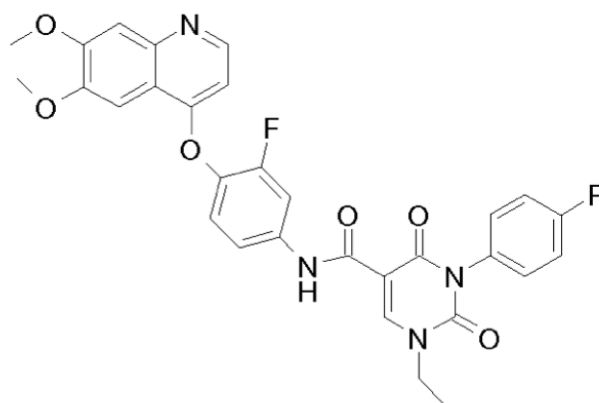
1-(1-dimetilcarbamoilo-2-oxo-propilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico. LCMS m/z=378 (M+1).

60

Ejemplo 1

[0135]

65



1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]amida.

Etapa a. 4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilamina.

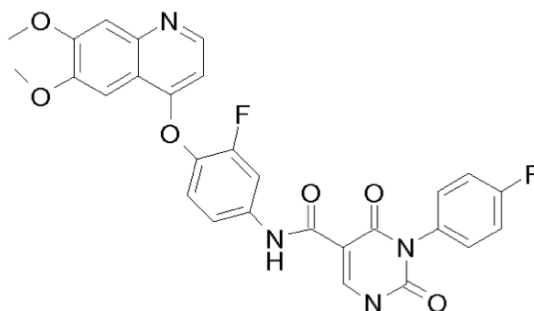
[0136] Se añadió hidruro sódico (60% disp. en aceite mineral; 1,3 g, 33,5 mmol) se añadió a 4-amino-2-fluoro-fenol en N,N-dimetilformamida seca (50 ml) y se agitó a ta durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolína sólida (5,0 g, 22,4 mmol) y la reacción se agitó a 100°C durante 30 h. La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con 1N Na₂CO₃, agua y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. El producto se cromatografió sobre gel de sílice (metanol 5%/diclorometano (MeOH/DCM)) para dar un sólido de color canela 4,9 g, 70%. pf 172-5°C; LCMS m/z=315 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:8,48 (d, 1H, J=5,4 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (t, 1H, J=8,6 Hz), 6,53, 6,56 (dd, 1H, J=2,6, 13,4 Hz), 6,45, 6,47 (dd, 1H, J=2, 8 Hz), 6,38, 6,39 (dd, 1H, J=1, 5,4 Hz), 5,48 (s, 2H), 3,94 (s, 6H).

[0137] Etapa b. N,N,N', N'-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il) hexafluorofosfato de uronio (HATU) (0,072 g, 0,19 mmol) y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico (0,053 g, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,055 ml, 0,32 mmol). Después de 15 min de agitación a ta, se añadió 4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilamina (0,05 g, 0,2 mmol). La reacción se agitó a ta durante 12 h, se diluyó con EtOAc (25 ml), después se lavó con 1N Na₂CO₃, agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El producto se cristalizó en MeOH para dar 75 mg (68%) como un sólido blanco. pf 151-4°C; LCMS m/z=575 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,4 Hz), 7,98, 8,01 (dd, 1H, J=2,3, 12,6 Hz), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J=5,4 Hz), 4,01 (q, 2H, J=7 Hz), 3,98 (d, 6H), 13,0 (t, 3H, J=7 Hz).

[0138] Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares a los del ejemplo 1.

Ejemplo 2.

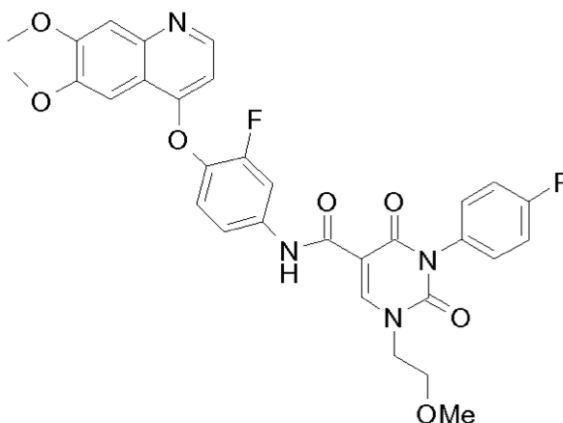
[0139]



[0140] 3-(4-fluorofenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf=158 a 60°C; LCMS m/z=561 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,03 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=6 Hz), 7,99, 8,01 (dd, 1H, J=3, 12 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 6H), 6,46 (d, 1H, J=6 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).

Ejemplo 3.

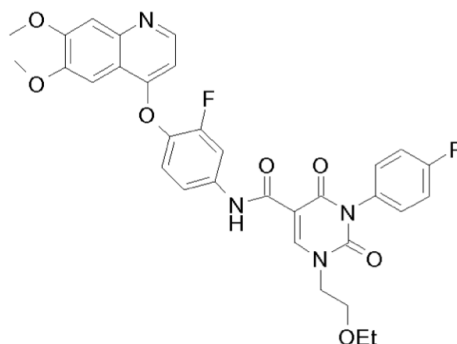
[0141]



[0142] 3-(4-fluorophenyl)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf=118 a 21°C; LCMS m/z=605 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,0 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=6 Hz), 7,99, 8,01 (dd, 1H, J=3, 12 Hz), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 6H), 6,48 (d, 1H, J=6 Hz), 4,17 (t, 2H, J=5 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,16 (t, 2H, J=5 Hz).

Ejemplo 4.

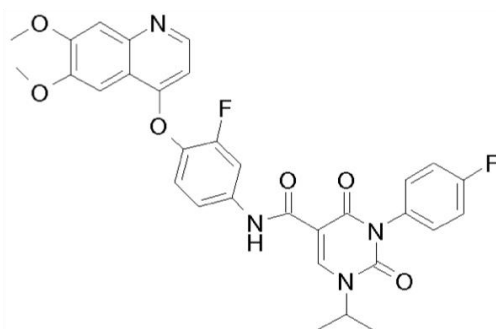
[0143]



[0144] 1-(2-etoxietilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 128-30°C; LCMS m/z=619 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,0 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,4 Hz), 7,98-8,01 (dd, 1H, J=2,4, 12 Hz), 7,52 -7,55 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 4H), 7,34-7,38 (m, 2H), 6,48 (d, 1H, J=5 Hz), 4,16 (t, 2H, J=5 Hz), 3,94, 3,95 (ss, 6H), 3,65 (t, 2H, J=5 Hz), 3,51 (q, 2H, J=6,6 Hz), 1,13 (t, 3H, J=6,6 Hz).

Ejemplo 5.

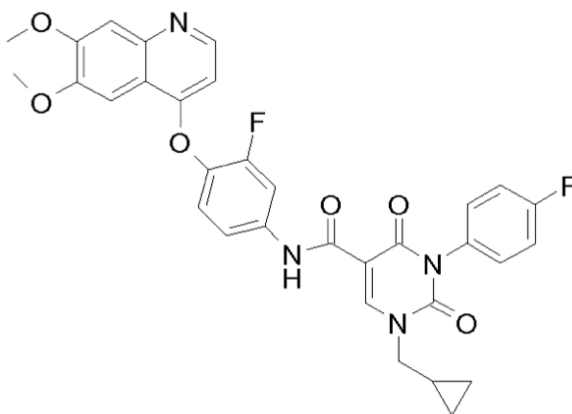
[0145]



[0146] 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina- 5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf=146 a 48°C; LCMS m/z=589 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,9 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,99, 8,02 (dd, 1H, J=2,4, 12,4 Hz), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J=5,2 Hz), 4,78 (m, 1H, J=7 Hz), 3,94 (ss, 6H), 1,43 (d, 6H, J=6,7 Hz).

Ejemplo 6

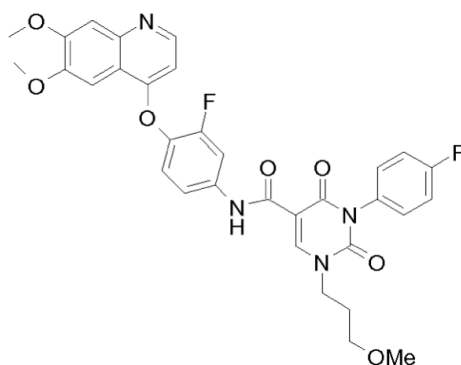
[0147]



[0148] 1-Ciclopropilmetilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina- 5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 146-9°C; LCMS (m/z=601 (M+1); ¹H NM (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,2 H z), 8,0, 8,02 (dd, 1H, J=2,3, 12 Hz), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 6H), 6,47 (m, 1H, J=5,2 Hz), (3,94, ss, 6H), 3,86 (d, 1H, J=7,2 Hz), 1,25 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,44 (m, 2H).

Ejemplo 7.

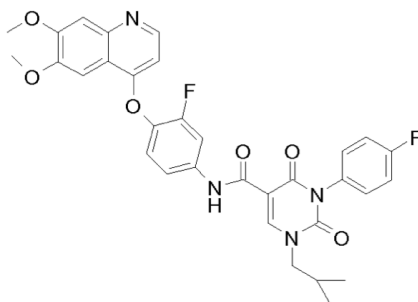
[0149]



[0150] 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-metoxipropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina- 5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 126-7°C; LCMS m/z=619 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,6 Hz), 7,99, 8,02 (dd, 1H, J=3,2, 13 Hz), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 6H), 6,46 (d, 1H, J=5,2 Hz), 4,40 (t, 2H, J=7 Hz), 3,94 (ss, 6H), 3,42 (t, 2H, J=6,6 Hz), 3,24 (s, 3H), 1,191 (m, 2H).

Ejemplo 8.

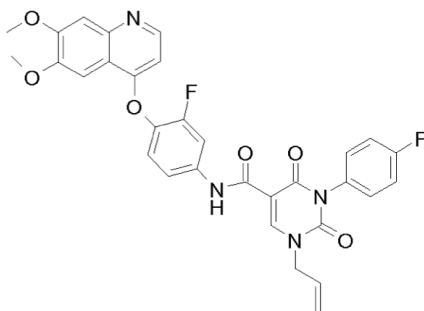
[0151]



[0152] 3-(4-fluorofenilo)-1-carboxílico-isobutilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf=136-40°C; LCMS m/z=603 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,0 (dd, 1H, J=2,2, 12 Hz), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J=5,2 Hz), 3,94 (ss, 6H), 3,82 (d, 2H, J=7 Hz), 2,05 (m, 1H), 0,93 (d, 6H, J=7 Hz).

Ejemplo 9.

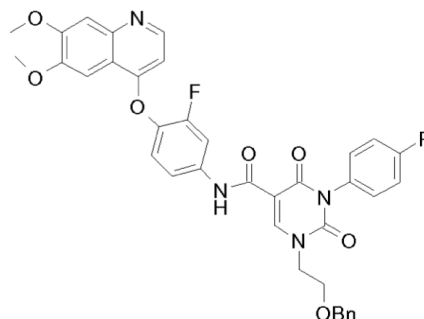
[0153]



[0154] 1-alilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 128-30°C; LCMS m/z=587 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,98, 8,02 (dd, 1H, J=2,5, 13 Hz), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34-7,46 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J=4,7 Hz), 5,94-6,02 (m, 1H), 5,36, 5,40 (dd, 1H, J=1,5, 17 Hz), 5,27, 5,30 (dd, 1H, J=1,5, 10 Hz), 4,62 (d, 2H, J=5,5 Hz), 3,94, 3,95 (ss, 6H).

Ejemplo 10.

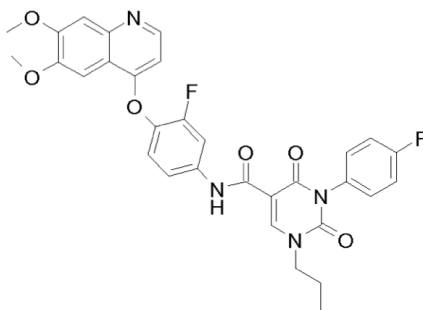
[0155]



[0156] 1-(2-benciloxietilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf> 102°C (dec); LCMS m/z=681 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,99, 8,02 (dd, 1H, J=2,4, 12,8 Hz), 7,54, 7,56 (dd, 1H, J=1,4, 8,8 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,44 (t, 1H, J=8,8 Hz), 7,33-7,41 (m, 9H), 7,30 (m, 1H), 6,47 (d, 1H, J=5 Hz), 4,55 (s, 2H), 4,22 (t, 2H, J=4,7 Hz), 3,94,3,95 (ss, 6H), 3,72 (t, 2H, J=4,8 Hz).

Ejemplo 11.

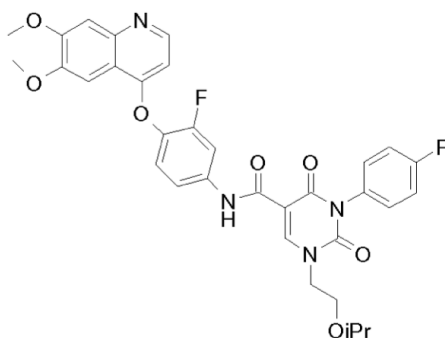
[0157]



[0158] 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-propilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 134-6°C; LCMS m/z=589 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,98,8,02 (dd, 1H, J=2,2, 12,6 Hz), 7,52-7,55 m, 2H), 7,40-7,46 (m, 4H), 7,34-7,38 (m, 2H), 6,47 (d, 1H, J=5,2 Hz), 3,92-3,97 (m, 8H), 1,71 (h, 2H, J=7,2 Hz), 0,93 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Ejemplo 12.

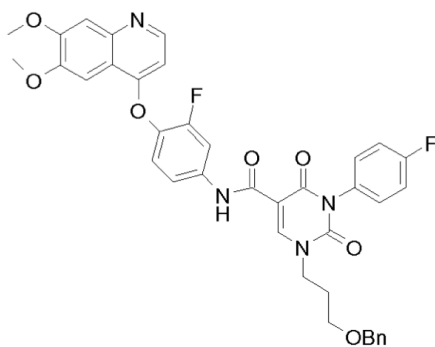
[0159]



[0160] 3-(4-fluorofenilo)-1-(2-isoproxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 138-9°C; LCMS m/z=633 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11 0,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=4,7 Hz), 7,99 (d, 1H, J=13 Hz), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J=4,6 Hz), 4,12 (m, 2H), 3,94 (d, 6H), 3,65 (m, 3H), 1,10 (d, 6H, J=6 Hz).

Ejemplo 13.

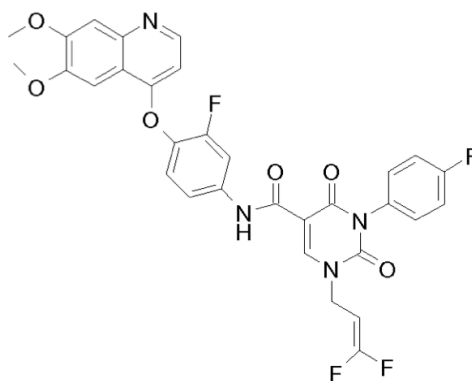
[0161]



[0162] 1-(3-benciloxipropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf=94-96°C; LCMS m/z=695 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5 Hz), 7,98, 8,01 (dd, J=2,4, 12,6 Hz), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 8H), 7,25 a 7,28 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H, J=1, 5,2 Hz), 4,46 (s, 2H), 4,09 (t, 2H, J=7 Hz), 3,94 (d, 6H), 3,59 (t, 2H, J=5,8 Hz), 1,99 (t, 2H, J=6,4 Hz).

Ejemplo 14.

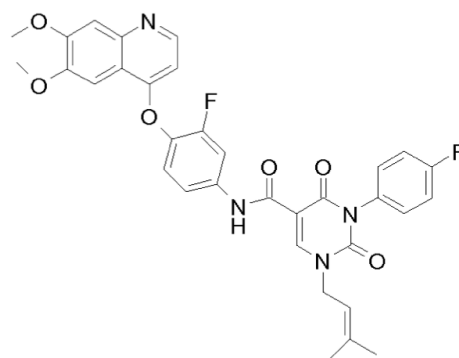
[0163]



[0164] 1-(3,3-difluoro-alilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 128-30°C; LCMS m/z=623 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,0, 7,98 (dd, 1H, J=2, 12,8 Hz), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 6H), 6,46 (d, 1H, J=5 Hz), 4,88-4,99 (m, 1H), 4,62 (d, 2H, J=8 Hz), 3,94 (s, 6H).

Ejemplo 15.

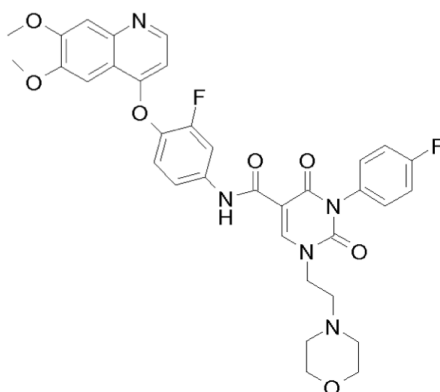
[0165]



[0166] 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-metilo-but-2-enilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf=119-121°C; LCMS m/z=615 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,78 9 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,0 (d, 1H, J=13 Hz), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J=5,2 Hz), 5,34 (m, 1H), 4,56 (d, 1H, J=6,8 Hz), 3,94 (s, 6H), 1,76 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

Ejemplo 16.

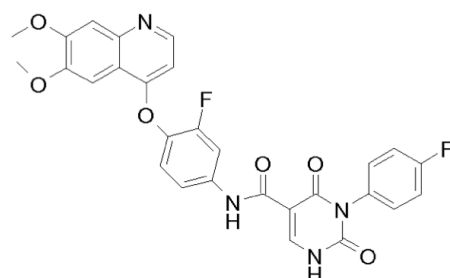
[0167]



[0168] 3-(4-fluorofenilo)-1-(2-morfolina-4-il-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 124-6°C; LCMS m/z=660 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ:10,9 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,87, 7,90 (dd, 1H, J=2,4, 12,4 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,18 a 7,29 (m, 6H), 6,42 (dd, 1H, J=0,5, 5,2 Hz), 4,5 a 4,8 (m, 8H), 3,72 (t, 4H, J=4,7 Hz), 2,73 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,56 (m, 4H).

Ejemplo 17.

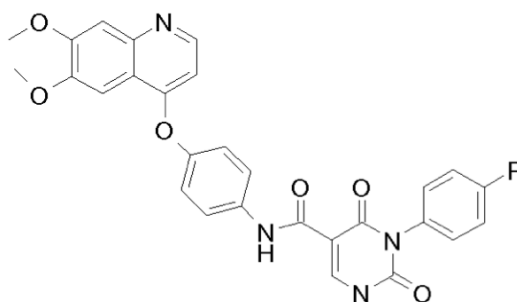
[0169]



[0170] 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 276-8°C; LCMS m/z=547 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,4 (bs, 1H), 11,0 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,99 (d, 1H, J=12 Hz), 7,52 (s, 2H), 7,35- 7,40 (m, 6H), 6,4 (s, 1H), 3,9 (s, 6H).

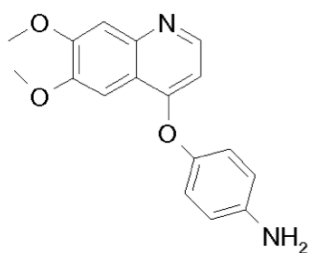
Ejemplo 18.

[0171]



Etap a. 4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-fenilamina.

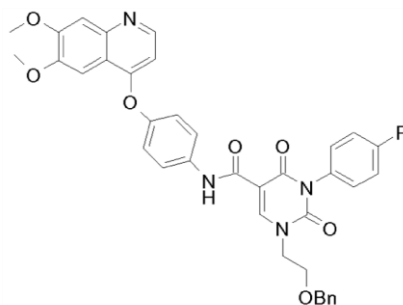
[0172]



[0173] 4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)feniloamina se sintetizó usando los métodos para el Ejemplo 1 etapa a. LCMS $m/z=297$ (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :8,42 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,91 (d, 2H, J=8 Hz), 6,67 (d, 2H, J=8 Hz), 6,36 (d, 1H, J=5,3 Hz), 5,14 (s, 2H), 3,93 (s, 6H). Etapa b. 3-(4-fluorofenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-fenilo]-amida. pf 143-5°C; LCMS $m/z=543$ (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :10,92 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,80 (d, 2H, J=9 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,34-7,42 (m, 5H), 7,25 (d, 2H, J=9 Hz), 6,47 (d, 1H, J=5,2 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).

Ejemplo 19.

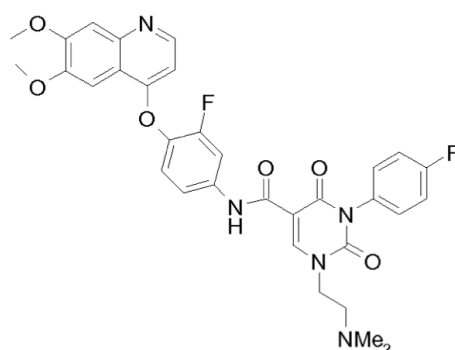
[0174]



[0175] 1-(2-benciloxietilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi) -fenilo]-amida. pf 163-4°C; LCMS $m/z=663$ (M+1); RMN ^1H (DMSO) δ :10,89 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,6 Hz), 8,80 (d, 2H, J=9 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,25-7,41 (m, 12H), 6,49 (d, 1H, J=5,8 Hz), 4,56 (s, 2H), 4,21 (t, 2H, J=5 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (t, 2H, J=5 Hz).

Ejemplo 20.

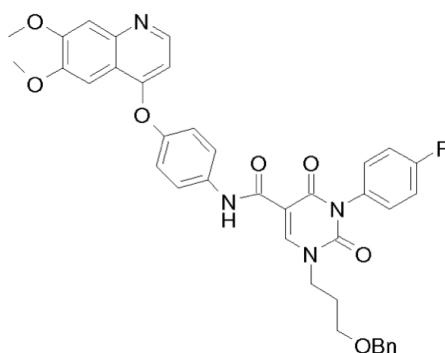
[0176]



[0177] 1-(2-dimetilaminoetilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf (sal de HCl):208-10°C; LCMS $m/z=618$ (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,18 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,81 (d, 1H, J=6,6 Hz), 8,11, 8,08 (dd, 1H, J=2, 14 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 6,95 (d, 1H, J=6,5 Hz), 4,39 (t, 1H, J=5,8 Hz), 4,04 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 2,82 (d, 6H).

Ejemplo 21.

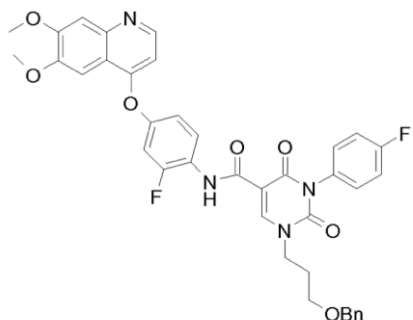
[0178]



[0179] 1-(3-benciloxipropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)fenilo]-amida. pf=100-104°C; LCMS m/z=677 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :10,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5 Hz), 7,80 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25-7,33 (m, 11H), 6,49 (d, 1H, J=5,6 Hz), 4,45 (s, 2H), 4,08 (t, 2H, J=6,4 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,56 (t, 2H, J=5,6 Hz), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 22.

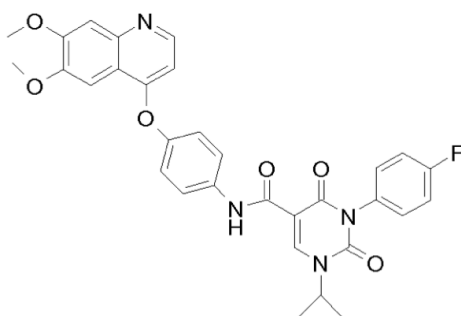
[0180]



[0181] 1-(3-benciloxipropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-2-fluorofenilo]-amida. pf 93-96°C; LCMS m/z=695 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,46-8,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 9H), 7,18 (d, 1H, J=10 Hz), 6,59 (d, 1H, J=5,3 Hz), 4,50 (s, 2H), 4,09 (t, 2H, J=6,5 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,56 (t, 2H, J=6 Hz), 1,99 (q, ^2H , J=6,2 Hz).

Ejemplo 23.

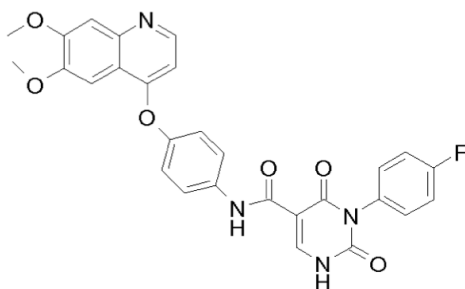
[0182]



[0183] 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimethoxiquinolin-4-iloxi)fenilo]-amida. pf 253-6°C; LCMS m/z=571 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,93 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,45 (m, 5H), 7,23 hasta 7,27 (m, 2H), 6,48 (d, 1H, J=5,3 Hz), 4,77 (q, 1H, J=7 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,42 (d, 6H, J=7,4 Hz).

Ejemplo 24.

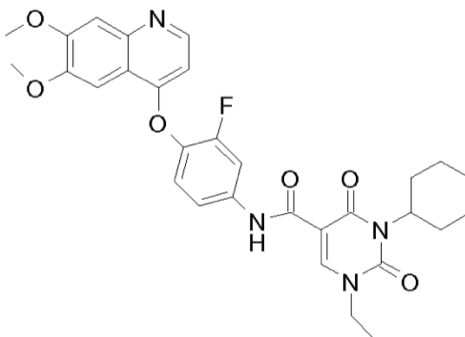
[0184]



[0185] 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo] amida del ácido. pf 211-3°C; LCMS m/z=529 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,36 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=5,3 Hz), 8,43 (s, 1H), 7,07-7,80 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39-7,43 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,22 a 7,25 (m, 2H), 6,47 (d, 1H, J=5,3 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 25.

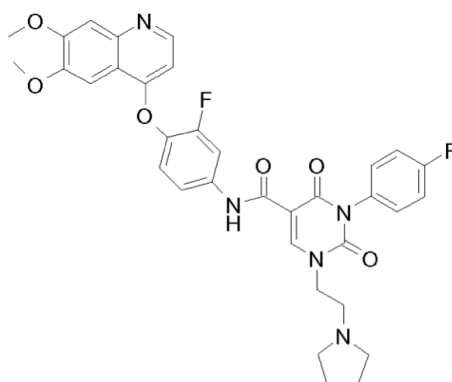
[0186]



[0187] 3-ciclohexilo-1-etilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 244-6°C; LCMS m/z=563 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,22 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,99,8,03 (dd, 1H, J=2,6, 12,6 Hz), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 6,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 4,7 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 8H), 2,32 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 3H).

Ejemplo 26.

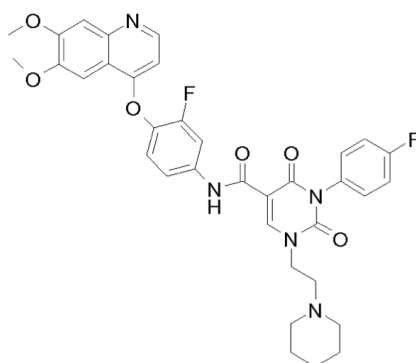
[0188]



[0189] 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(2-pirrolidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf=118-120°C; LCMS m/z=644 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,00 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,01, 7,98 (dd, 1H, J=2,3, 13 Hz), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 6H), 6,46 (dd, 1H, J=1, 5,3 Hz), 4,08 (t, 2H, J=6,3 Hz), 3,94 (d, 6H), 2,73 (t, 2H, J=6 Hz), 2,54 (m, 4H), 1,70 (m, 4H).

Ejemplo 27.

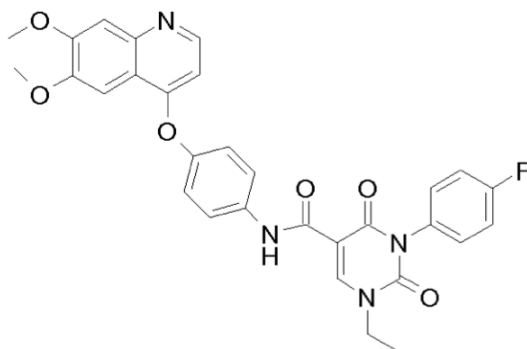
[0190]



[0191] 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(2-piperidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf=137 a 40°C; LCMS m/z=658 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,5 Hz), 7,97, 8,01 (dd, 1H, J=2,3, 13 Hz), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 6H), 6,46 (d, 1H, J=5,5 Hz), 4,06 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,94 (s, 6H), 2,55 (m, 2H), 2,44 (b, 4H), 1,49 (m, 4H), 1,39 (m, 2H).

Ejemplo 28.

[0192]

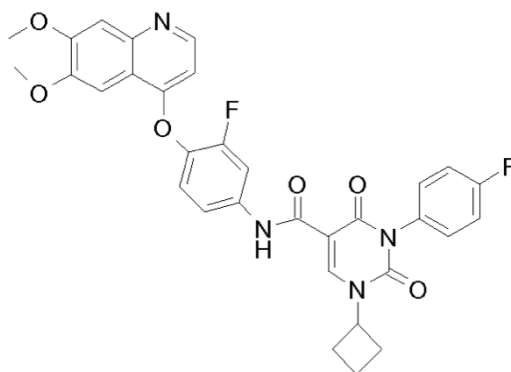


[0193] 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-fenilo]-amida. pf 282-4°C; LCMS m/z=557 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,92 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,47 (d, 1H,

J=5,4 Hz), 7,80 (m, 2H, J=8 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H), 7,24 a 7,26 (m, 2H), 6,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 4,01 (q, 2H, J=7,1 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J=7,1 Hz).

Ejemplo 29.

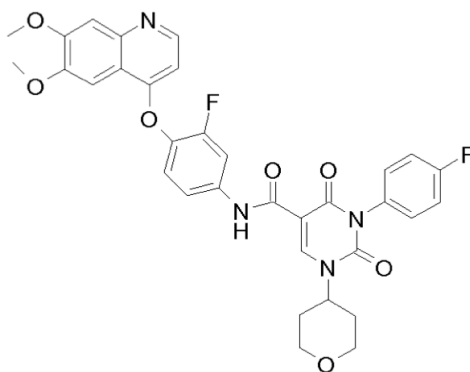
[0194]



[0195] 1-ciclobutilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina- 5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 148-50°C; LCMS m/z=601 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,02 (s, 1H), 8,91 (s, 0,4H), 8,64 (s, 0,6H), 8,48 (d, 1H, J=5,4 Hz), 7,99, 8,03 (dd, 1H, J=2,2, 13 Hz), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J=5,4 Hz), 3,94 (d, 6H), 4,8 (m, 0,6 H), 3,8 (m, 0,4H), 2,32-2,46 (m, 3H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1 0,23 a 1,27, 0,54-0,57 (m, 1H), 0,43-0,46 (m, 1H).

Ejemplo 30.

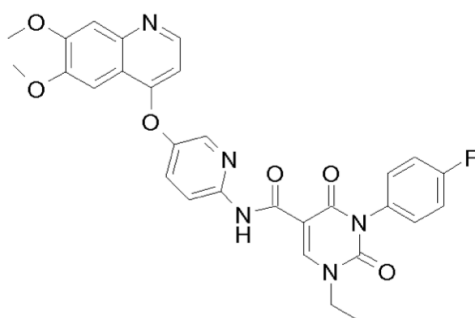
[0196]



[0197] 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf=164-167°C; LCMS m/z=631 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,99, 8,02 (dd, 1H, J=2,5, 13 Hz), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 6H), 6,48 (d, 1H, J=5 Hz), 4,64 (m, 1H), 3,98-4,02 (m, 2H), 3,94 (d, 6H), 3,45 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H).

Ejemplo 31.

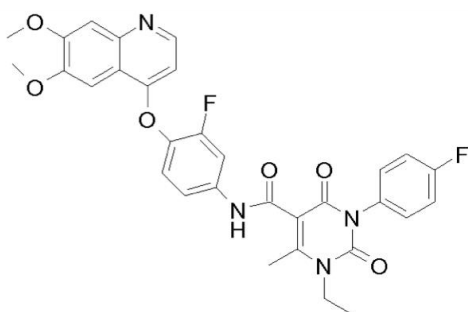
[0198]



[0199] 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [5-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-piridina-2-il]-amida se sintetizó a partir de 5-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi) piridina-2-ilamina. pf 172-4°C; LCMS m/z=558 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,39 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,35-8,38 (m, 2H), 7,84, 7,88 (dd, 1H, J=2,3, 9,3 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H), 6,54 (d, 1H, J=5,2 Hz), 4,02 (q, 2H, J=7,4 Hz), 3,93 (d, 6H), 1,29 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Ejemplo 32.

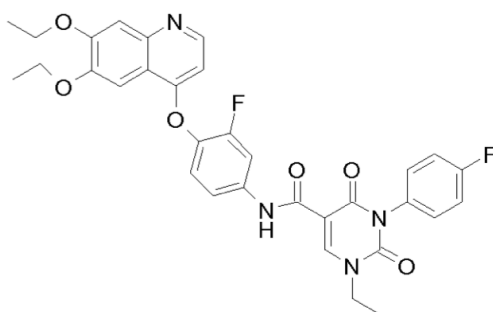
[0200]



[0201] 1-Etilo-3-(4-fluorofenilo)-6-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetilo oxiquinolín-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 260-4°C; LCMS m/z=589 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :10,71 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,90, 7,94 (dd, 1H, J=2,3, 12,7 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 4H), 6,46 (d, 1H, J=5,2 Hz), 3,97 (q, 2H, J=7 Hz), 3,94 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Ejemplo 33.

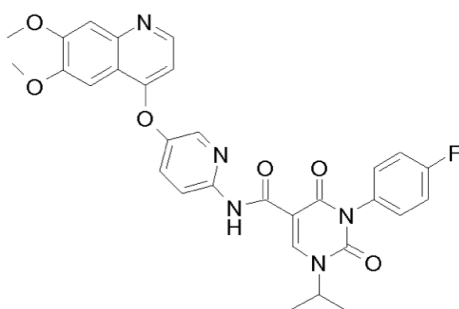
[0202]



[0203] 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-diethoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 216-8°C; LCMS m/z=603 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,03 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,98, 8,02 (dd, 1H, J=2,2, 13 Hz), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,31-7,45 (m, 6H), 6,45 (d, 1H, J=5,2 Hz), 4,21 (m, 4H), 4,01 (q, 2H, J=6,4 Hz), 1,42 (m, 6H), 1,29 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Ejemplo 34.

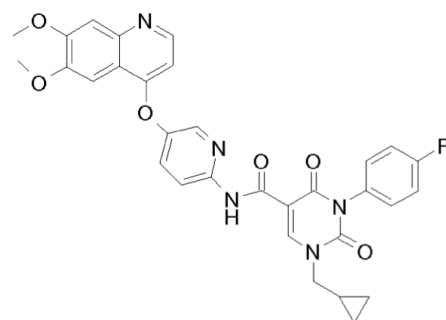
[0204]



[0205] 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina- 5-ácido carboxílico [5-(6,7-dimetoxiquinolín-4-iloxi) piridina-2-il]-amida se sintetizó usando el procedimiento del ejemplo 31. pf=220-4°C; LCMS m/z=572 (M+1); ^1H RMN DMSO δ :11,40 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,36 (d, 1H, J=6,5 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,86,7,84 (dd, 1H, J=3,0, 9,3 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J=5,4 Hz), 4,78 (h, 1H, J=6,8 Hz), 3,94, 3,93 (d, 6H), 1,43 (d, 6H, J=6,9 Hz).

Ejemplo 35.

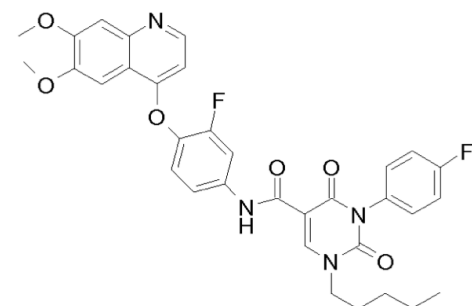
[0206]



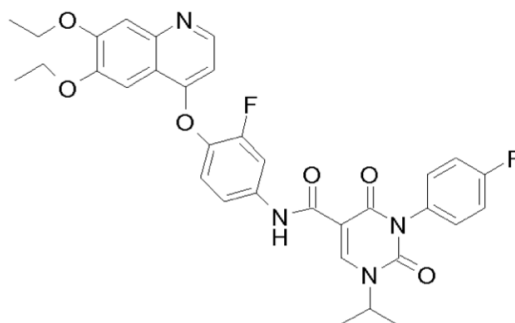
[0207] 1-ciclopropilmetilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina- 5-ácido carboxílico [5-(6,7-dimetoxiquinolín-4-iloxi) piridina -2-il]-amida se sintetizó usando el procedimiento del ejemplo 31. CLMS m/z=584 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,43 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 4,0, 4,02 (ss, 6H), 3,88 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,45 (m, 2H).

Ejemplo 36.

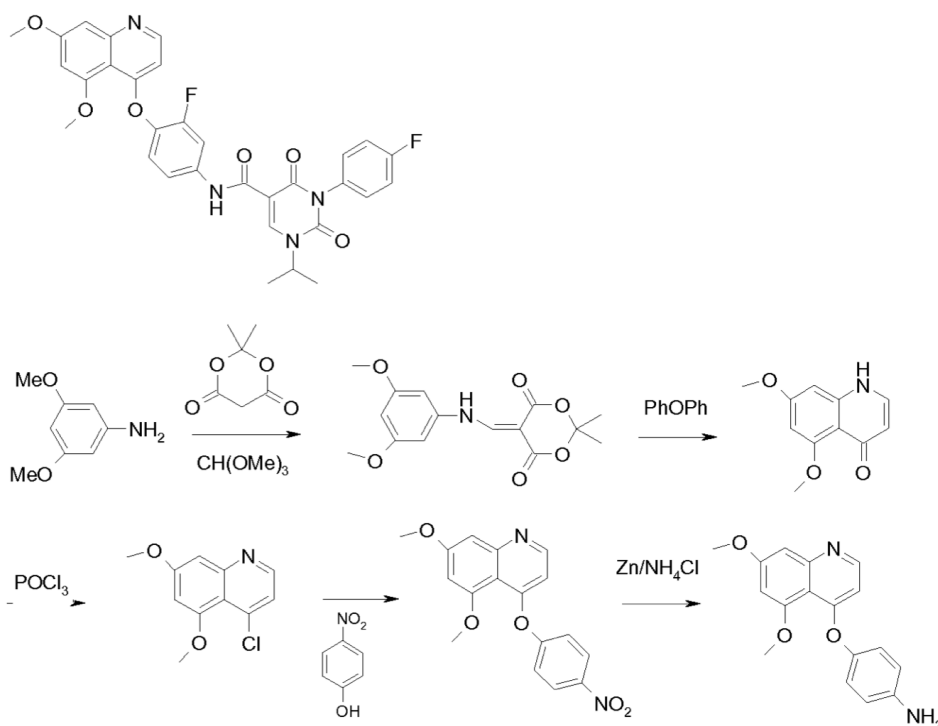
[0208]



[0209] 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-pentilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolín-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 128-30°C; LCMS m/z=617 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,0 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=4,7 Hz), 8,0 (d, 1H, J=12,6 Hz), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 6H), 6,46 (d, 1H, J=4,5 Hz), 3,95 (m a, 8H), 1,70 (m a, 2H), 1,32 (m ancho, 4H), 0,89 (bm, 3H).

Ejemplo 37.**[0210]**

[0211] 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-diethoxyquinolin-4-ilo)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf=128-130°C; LCMS m/z=617 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ : 11,0 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J=5 Hz), 7,99 (d, 1H, J=13 Hz), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 6H), 6,45 (d, 1H, J=5 Hz), 4,78 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 1,42 (m, 12H).

Ejemplo 38.**[0212]**

Etapa a. Ácido Meldrum (470 mg, 3,20 mmol) en trietilortofornato (4 ml) y se calentó a 100°C durante 1,5 h. Se añadió 3,5-dimetoxianilina (500 mg, 3,2 mmol) y se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y hexanos se agitaron y se agitaron. Se recogió el sólido amarillo y se secó para dar un sólido amarillo. LCMS m/z=308 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,61 (d, 1H, J=14,0 Hz), 6,365 (m, 3H), 3,82 (s, 6H), 1,76 (s, 6H).

Etapa b. 5-[(3,5-dimetoxifenilamino) metileno]-2,2-dimetilo [1,3] dioxano-4,6-diona (400 mg, 1,30 mmol) en éter de difenilo (5 ml) y se calentó a 200°C por 30 min. Los mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió hexano y se agitó durante 30 min. El sólido marrón se filtró y se secó para dar 5,7-dimetoxi-1H-quinolina-4-ona CLMS

m/z=206 (M+1).

Etapa c. 5,7-dimetoxi-1H-quinolina-4-ona (300 mg, 1,4 mmol) en POCl₃ (5 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en agua helada. Después, la mezcla se basificó a pH 7 con NaHCO₃ y se agitó durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secó para dar 4-cloro-5,7-dimetoxiquinolina. LCMS m/z=224 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ:8,56 (d, 1H, J=4,4 Hz), 7,23 (d, 1H, J=4,4 Hz), 7,05 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,93 (s, 6H).

Etapa d. 4-cloro-5,7-dimetoxiquinolina (100 mg, 0,40 mmol) y p-nitrofenol (124 mg, 0,89 mmol) en clorobenceno (2 ml) se calentó a reflujo durante 14 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró, y el residuo se lavó con tolueno. El sólido se suspendió en una solución de NaOH al 10% y se agitó durante 1 h a ta. Se recogió el sólido amarillo y se lavó con EtOAc para dar 5,7-dimetoxi-4-(4-nitrofenoxi)quinolina. LCMS m/z=327 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ:8,60 (d, 1H, J=6,0 Hz), 8,44 (d, 2, J=8,8 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J=8,4 Hz) 6,71 (s, 1H), 6,69 (d, 2H, J=6,4 Hz), 4,08 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

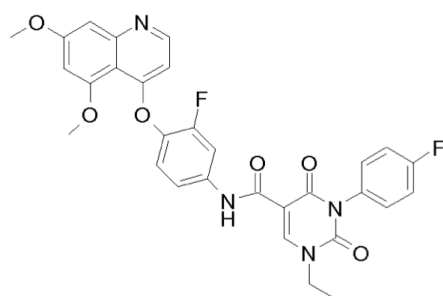
Etapa e. Una mezcla de 5,7-dimetoxi-4-(4-nitrofenoxi)quinolina (50 mg, 0,15 mmol), polvo de Zn (100 mg, 1,50 mmol) y cloruro de amonio (32 mg, 0,60 mmol) en metanol (3 ml) se calentó a reflujo durante 1 h.

[0213] La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con solución de NaOH al 10% y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar ácido 4-feniloamina (5,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi) como un sólido de color blanco. LCMS m/z=298 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ:8,44 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,00 (s, 1H), 6,83 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,65-6,63 (m, 3H), 6,32 (d, 1H, J=4,8 Hz), 5,11 (br s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(5,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo] amida del ácido. pf 122-4°C; LCMS m/z=571 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,73 (d, 2H, J=9 Hz), 7,42 (m, 2H), 7,035 (m, 2H), 7,07 (d, 2H, J=9 Hz), 6,99 (d, 1H, J=2 Hz), 6,63 (d, 1H, J=2 Hz), 6,50 (d, 1H, J=5 Hz), 4,78 (q, 1H, J=7 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,42 (d, 6H, J=7 Hz).

Ejemplo 39.

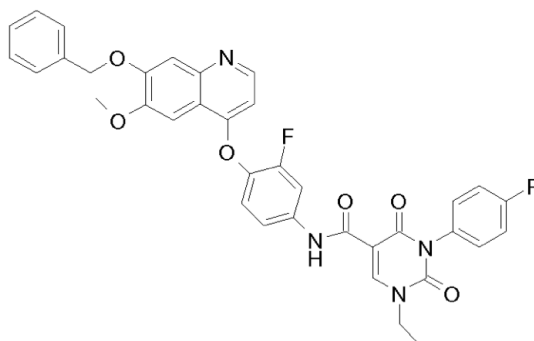
[0214]



[0215] 1-Etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(5,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida se sintetizó usando 4-(5,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi) feniloamina y ácido 3-(4-fluorofenilo)-1-etilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico por el procedimiento del ejemplo 38. pf=128-9°C; LCMS m/z=557 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,87 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,28 (m, 3H).

Ejemplo 40.

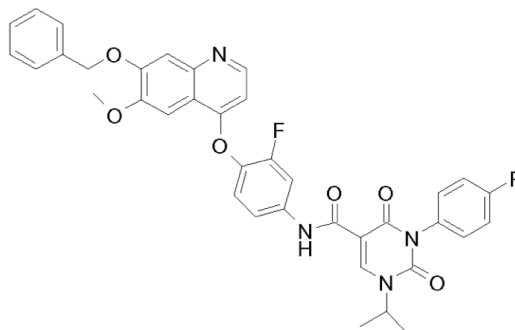
[0216]



Etapa a. 4-(7-benciloxi-6-metoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilamina. Hidruro de sodio (60% disp. en aceite mineral, 0,534 g, 13,3 mmol) se añadió a 4-amino-2-fluorofenol en N,N-dimetilformamida seca (10,3 ml) a ta y se agitó durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió sólido 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinolona (2,00 g, 6,67 mmol) y la reacción se agitó a 100°C durante 30 h. La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc (aproximadamente 75 ml), y se lavó con 1N Na₂CO₃, agua y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. El producto se cromatografió sobre gel de sílice (MeOH al 5%/DCM) para dar un sólido marrón 1,9 g (73%). LCMS m/z=391 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:8,43 (s, 1H), 7,36-7,52 (m, 7H), 7,07 (m, 1H), 6,38-6,56 (m, 3H), 5,50 (m, 2H), 5,3 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). Etapa b. 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(7-benciloxi-6-metoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida se sintetizó usando 4-(7-benciloxi-6-metoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilamina y 3-(4-fluorofenilo)-1-etilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico por el procedimiento del ejemplo 1. pf=142-4°C; LCMS m/z=651 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,98,8,02 (dd, 1H, J=2,3, 13 Hz), 7,50-7,54 (m, 5H), 7,41-7,46 (m, 5H), 7,33-7,38 (m, 3H), 6,48 (d, 1H, J=5 Hz), 5,31 (s, 2H), 4,90 (q, 2H, J=7 Hz), 3,95 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 41.

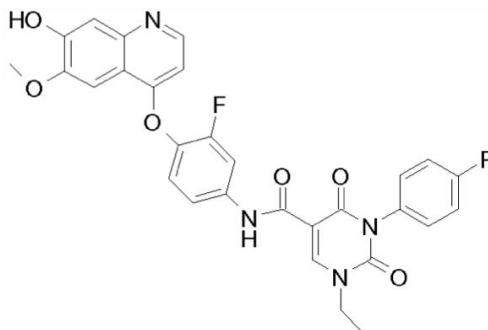
[0217]



[0218] 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(7-benciloxi-6-metoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida se sintetizó usando el procedimiento del ejemplo 40 y 3-(4-enilo fluoroph-)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico ácido. pf 184-6°C; LCMS m/z=665 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=5,3 Hz), 8,0, 8,02 (dd, 1H, J=2,4, 12,6 Hz), 7,48-7,54 (m, 5H), 7,41-7,46 (m, 5H), 7,33-7,38 (m, 3H), 6,47 (d, 1H, J=5 Hz), 5,31 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J=5,5 Hz).

Ejemplo 42.

[0219]

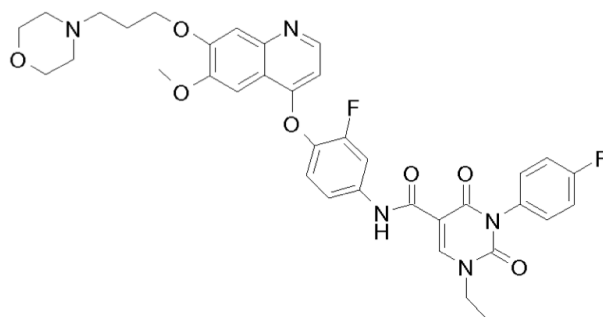


[0220] 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolona-4-iloxi)fenilo]-amida. Ejemplo 40 (0,50 g, 0,77 mmol) y 20% Pd(OH)₂/C, 50% húmedo (10:40:50, hidróxido de paladio:carbono negro:agua, 0,1 g, 0,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se hidrogenó en un aparato Parr bajo una atmósfera de hidrógeno de 40 psi durante 12 h. El disolvente se eliminó y el producto se trituró con éter para dar 42-mg (97%) como un sólido blanco. pf > 200°C desc; LCMS m/z=561 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,75 (bs, 1H), 11,11 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, J=6,5 Hz), 8,07, 8,11 (dd, 1H, J=2,3, 12,5 Hz), 7,72 (s, 1H),

7,54-7,64 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J=6,5 Hz), 4,0 a 4,05 (s, m, 5H), 1,30 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Ejemplo 43.

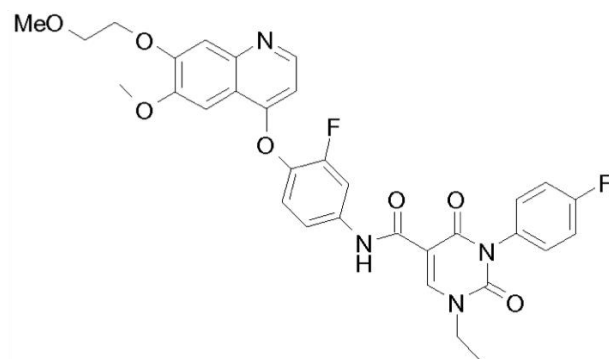
[0221]



[0222] 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico {3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolina-4-il-propoxi) quinolina-4-iloxi]fenilo}-amida. Ejemplo 42 (0,100 g, 0,178 mmol), ácido metanosulfónico 3-morfolina-4-il-propilo (0,0438 g, 0,196 mmol) y carbonato de cesio (0,116 g, 0,357 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se calentó a 65°C durante 8 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con 1 N Na₂CO₃, soluciones de agua y salmuera a continuación se secaron sobre MgSO₄. El sólido se trituró con éter, el éter se decantó y el producto se precipitó con hexanos para dar un sólido blanco. pf 92-5°C; LCMS m/z=688 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,98, 8,02 (dd, 1H, J=2,4, 13 Hz), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 6H), 6,46 (d, 1H, J=5,4 Hz), 4,20 (t, 2H, J=6,4 Hz), 4,01 (q, 2H, J=7,4 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,58 (t, 4H, J=4,8 Hz), 2,45 (m, 2H), 2,39 (b, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,29 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Ejemplo 44

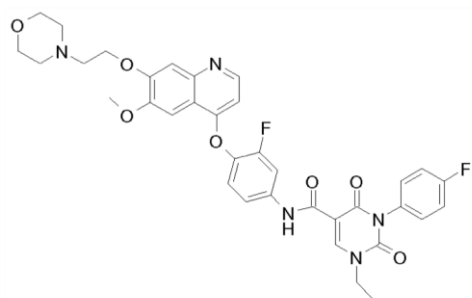
[0223]



[0224] 1-Etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico {3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi) quinolina-4-iloxi]-fenilo}-amida. Ejemplo 44 fue sintetizado por el procedimiento del Ejemplo 43 usando el Ejemplo 42 y 1-bromo-2-metoxietano pf=178 a 80°C; LCMS m/z=619 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=5 Hz), 7,98, 8,00 (dd, 1H, J=2, 13 Hz), 7,52 -7,55 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 4H), 7,33-7,38 (m, 2H), 6,47 (d, 1H, J=5,4 Hz), 4,28 (m, 2H), 4,01 (q, 2H, J=7,1 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,76- (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1 0,29 (t, 3H, J=7,1 Hz).

Ejemplo 45

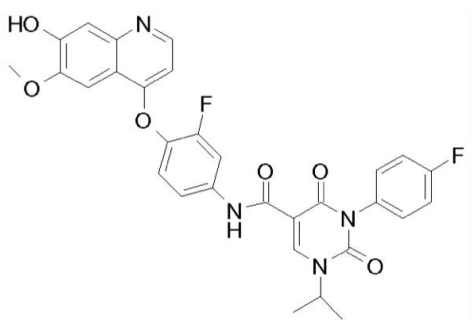
[0225]



[0226] 1-Etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico {3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-morfolina-4-il-etoxi) quinolina-4-iloxi]fenilo}-amida. Ejemplo 45 fue sintetizado por el procedimiento del Ejemplo 43 usando el Ejemplo 42 y 4-(2-cloroetilo) morfolina. $pf=222-224^{\circ}C$; LCMS $m/z=674$ ($M+1$); 1H RMN (DMSO) δ :11,0 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, $J=5,4$ Hz), 7,98, 8,01 (dd, 1H, $J=2,4, 12,6$ Hz), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 4H), 7,33-7,38 (m, 2H), 6,46 (d, 1H, $J=5,4$ Hz), 4,27 (t, 2H, $J=6$ Hz), 4,02 (q, 2H, $J=7,4$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,59 (t, 4H, $J=4,6$ Hz), 2,79 (t, 2H, $J=5,8$ Hz), 2,53 (m, 4H), 1,29 (t, 3H, $J=7,4$ Hz).

Ejemplo 46.

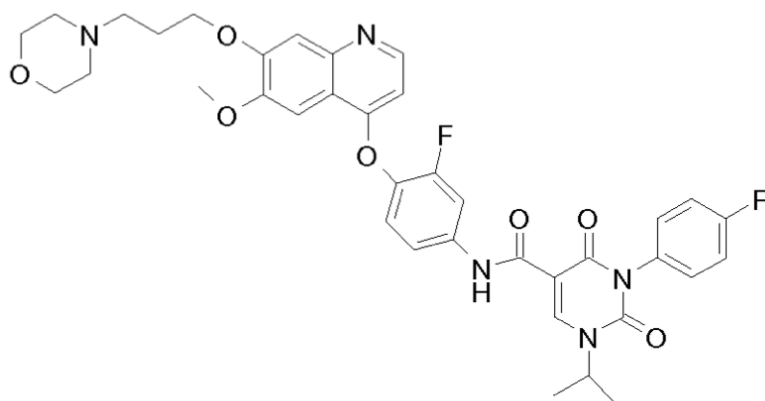
[0227]



[0228] 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina- 5-ácido carboxílico [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolona-4-iloxi)-fenilo]-amida. Ejemplo 46 se sintetizó usando el Ejemplo 41 y el procedimiento para el Ejemplo 42. $pf=205-7^{\circ}C$; LCMS $m/z=575$ ($M+1$); 1H RMN (DMSO) δ :11,7 (s, 1H), 11,1 (s, 1H), 8,73 (d, 1H, $J=7$ Hz), 8,68 (s, 1H), 8,07, 8,11 (dd, 1H, $J=2,4, 12,7$ Hz), 7,72 (s, 1H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,34-7,45 (m, 4H), 6,89 (d, 1H, $J=6,5$ Hz), 4,78 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 1,42 (d, 6H, $J=7$ Hz).

Ejemplo 47.

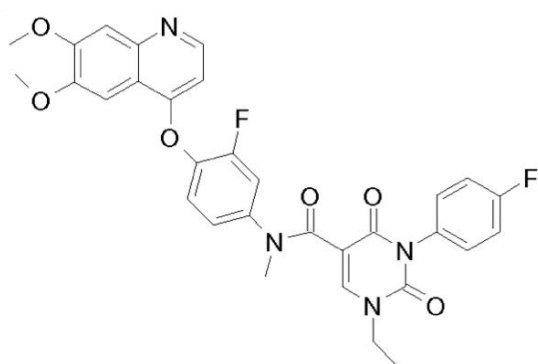
[0229]



[0230] 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico {3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolina-4-il-propoxi)quinolina-4-iloxi]-fenilo}-amida. Ejemplo 47 fue sintetizado por el procedimiento del Ejemplo 43 usando el Ejemplo 46. pf=160-162°C; LCMS m/z=701 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, 5,3 Hz), 7,99, 8,02 (dd, 1H, J=2,3, 13 Hz), 7,5' -7,55 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 6H), 6,46 (d, 1, J=5,3 Hz), 4,78 (m, 1H), 4,2 (t, 2H, J=6,8 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,58 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,42 (d, 6H, J=7 Hz).

Ejemplo 48.

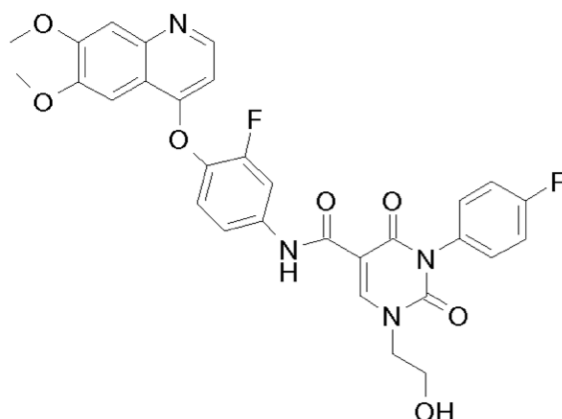
[0231]



[0232] 1-Etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-metilo-amida. Ejemplo 1 (0,050 g, 0,087 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a 5°C (baño de hielo) se añadió hidruro de sodio, 60% disp. en aceite mineral (0,0052 g, 0,13 mmol). La mezcla se agitó 0,5 h, y después yoduro de metilo (0,0081 ml, 0,13 mmol) se añadió. Después de 2 h, se añadió EtOAc, se lavó con 1N Na₂CO₃, agua y salmuera. El producto se purificó por prep LC/MS. Las fracciones se combinaron y se concentraron y el sólido se cristalizó con EtOAc, éter y hexanos para dar un sólido blanco como la sal de TFA. pf 112-5°C; LCMS m/z=589 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:8,66 (d, 1H, J=5,9 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51-7,60 (m, 3H), 7,25 a 7,30 (m, 3H), 0,7/13 a 0,7/16 (m, 2H), 6,6 (d, 1H, J=5,8 Hz), 4,01 (d, 6H), 3,8 (q, 2H, J=7 Hz), 3,35 (s, 3H), 1,22 (t, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 49.

[0233]

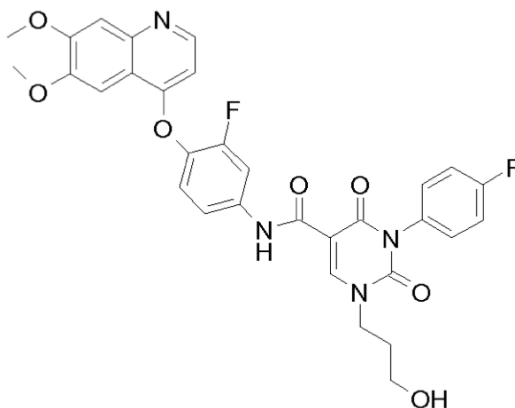


[0234] 3-(4-Fluorofenilo)-1-(2-hidroxi-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. Ejemplo 10 (0,06 g, 0,09 mmol) e hidróxido de paladio (20%) sobre carbono (0,016 g, 0,024 mmol) en acetato de etilo (7 ml) y MeOH (3 ml) se añadieron 2 gotas de 5N HCl. La mezcla se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno en un aparato Parr a 40 psi durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con 1N Na₂CO₃, y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró y el producto se trituroó con éter-hexanos y se recogió el sólido y se secó a 60°C bajo vacío. pf 166-8°C; LCMS m/z=591 (M+1); ¹H

RMN (DMSO) δ : 11,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,4 Hz), 7,98, 8,01 (dd, 1H, J=2,2, 13 Hz), 7,52 -7,55 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J=5 Hz), 5,03 (t, 1H, J=5,4 Hz), 4,05 (m, 2H), 3,94 (d, 6H), 3,67 (m, 2H).

Ejemplo 50.

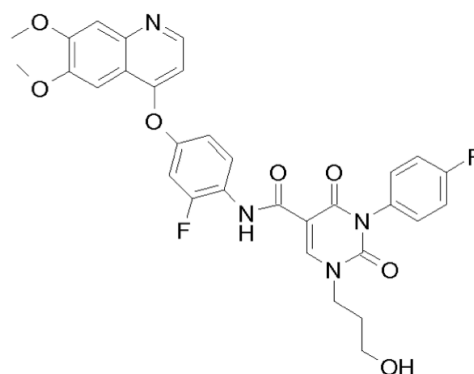
[0235]



[0236] 3-(4-Fluorofenilo)-1-(3-hidroxipropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina- 5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. Ejemplo 50 se sintetizó usando el Ejemplo 13 por el procedimiento del Ejemplo 49. pf=124-6°C; LCMS m/z=605 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ : 11,00 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,4 Hz), 7,98, 8,01 (dd, 1H, J=2,5, 13 Hz), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J=6 Hz), 4,63 (t, 1H, J=5 Hz), 4,05 (t, 2H, J=7 Hz), 3,94 (s, s, 6H), 3,50 (q, 2H, J=5 Hz), 1,85 (p, 2H, J=6,2 Hz).

Ejemplo 51

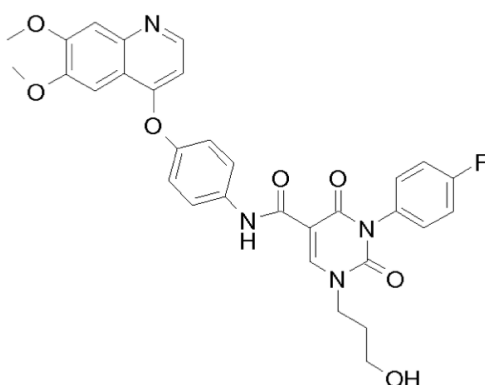
[0237]



[0238] 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-hidroxipropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina- 5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida. Ejemplo 51 se sintetizó usando el Ejemplo 22 por el procedimiento del Ejemplo 49. pf=220-4°C; LCMS m/z=605 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ : 11,16 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,45-8,50 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 6H), 7,16 (d, 1H, J=9 Hz), 6,58 (d, 1H, J=5 Hz), 4,63 (t, 1H, J=4,9 Hz), 4,04 (t, 2H, J=7 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,50 (q, 2H, J=5,4 Hz), 1,84 (q, 2H, J=7 Hz).

Ejemplo 52.

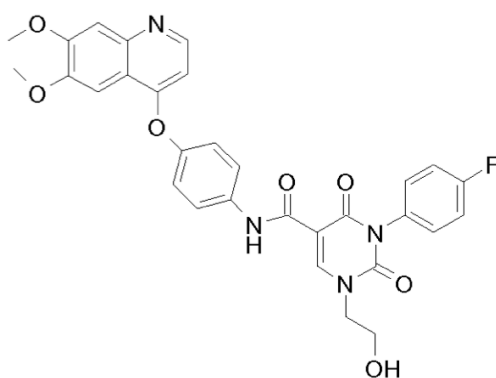
[0239]



[0240] 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-hidroxipropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)fenilo]-amida. Ejemplo 52 se sintetizó usando el Ejemplo 21 por el procedimiento del Ejemplo 49. $\text{pf}=123-6^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=587$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7,8) d, 2H, $J=9$ Hz), 7,50 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H), 7,25 (d, 2H, $J=9$ Hz), 6,47 (d, 1H, $J=5,6$ Hz), 4,63 (t, 1H, $J=5$ Hz), 4,04 (t, 2H, $J=7$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,50 (q, 2H, $J=5$ Hz).

Ejemplo 53

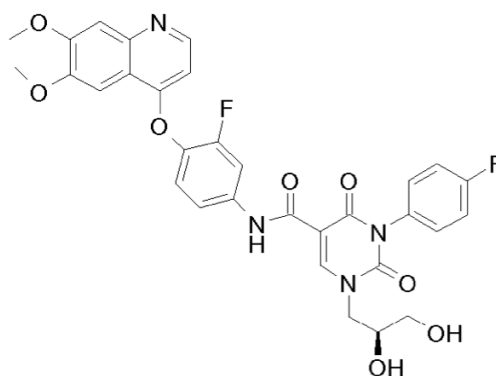
[0241]



[0242] 3-(4-fluorofenilo)-1-(2-hidroxietilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)fenilo]-amida. Ejemplo 53 se sintetizó usando el Ejemplo 19 por el procedimiento del Ejemplo 49. $\text{pf}=153-4^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=573$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,91 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, $J=5,8$ Hz), 7,80 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,49 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 5H), 7,26 (d, 2H, $J=9$ Hz), 6,48 (d, 1H, $J=5,4$ Hz), 5,02 (t, 1H, $J=5,2$ Hz), 4,03 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (m, 2H).

Ejemplo 54.

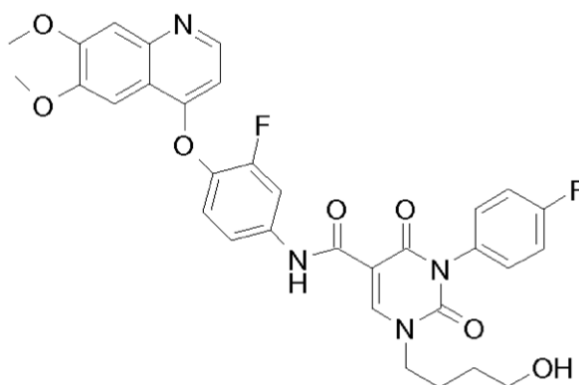
[0243]



[0244] 1-((S)-2,3-dihidroxiopropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6, 7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. 1-((S)-2,2-dimetilo-1,3-dioxolano-4-ilmetilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico (0,0446 g, 0,122 mmol) y N,N,N',N'-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il) hexafluorofosfato de uronio (0,0466 g, 0,122 mmol) en N,N-dimetilformamida se añadió (2,00 ml) N,N-diisopropiletilamina (0,0388 ml, 0,223 mmol) y se agitó a ta durante 15 min. Se añadió 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilamina (0,035 g, 0,11 mmol) y se agitó durante la noche. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con 1N Na₂CO₃, agua y salmuera después se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se añadió MeOH (1 ml) y se separó un sólido. Este material se disolvió en 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol), se agitó durante 2 h y después se concentró. Para este producto se añadió MeOH y el precipitado se recogió para dar un sólido blanco. pf 165-6°C; LCMS m/z=621 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,0 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,4 Hz), 8,01, 7,98 (dd, 1H, J=2,4, 13,5 Hz), 7,52-7,55 (j, 1H), 7,34-7,46 (m, 6 H), 6,47 (d, 1H, J=5,4 Hz), 6,17 (d, 1H, J=5 Hz), 4,78 (t, 1H, J=5,7 Hz), 4,22 (d, 1H, J=10 Hz), 3,94 (d, 6H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,3 (m, 2H).

Ejemplo 55.

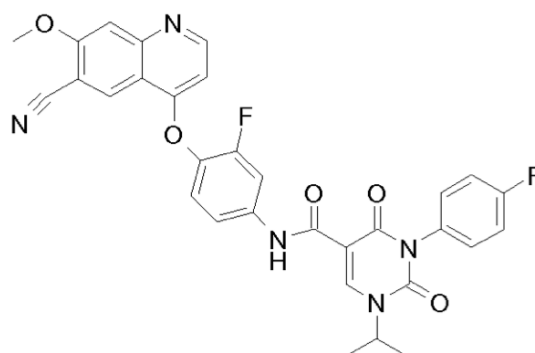
[0245]



[0246] 3-(4-fluorofenilo)-1-(4-hidroxibutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. LCMS m/z=619 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,04 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5 Hz), 8,00 (d, 1H, J=12 Hz), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J=5 Hz), 4,48 (t, 1H, J=4,5 Hz), 3,99 (m, 2H), 3,94 (d, 6H), 3,42 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 56.

[0247]



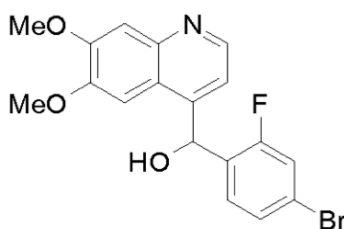
[0248] 4-(2-fluoro-4-metilaminofenoxi)-7-metoxiquinolona-6-carbonitrilo se sintetizó por el método descrito para 4-(5,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)fenilamina ejemplo 38 a partir de 4-amino-2-metoxibenzonitrilo; CL-MS m/z=309 (M+1); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ:8,73 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,58 (s, 1H), 6,95 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,67 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,48 (d, 1H, J=5,6 Hz), 5,20 (br s, NH, 2H), 4,06 (s, 3H).

[0249] 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6-ciano-7-metoxiquinolona-4-iloxi)-fenilo]-amida. N,N,N',N'-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il) hexafluorofosfato de uronio (0,066 g,

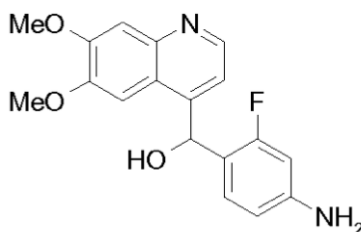
0,17 mmol) y 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo se añadió ácido 1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico (0,062 g, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml, 20 mmol) N,N-diisopropiletilamina (0,055 ml, 0,32 mmol). Después de 15 min de agitar a rt 4-(4-aminofenoxi)-7-metoxiquinolina-6-carbonitrilo (0,05 g, 0,2 mmol) se añadió. La reacción se agitó a ta durante una noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con 1N Na₂CO₃, el agua y las soluciones de salmuera después se secó sobre MgSO₄. El producto se recrystalizó en MeOH y después se secó durante la noche a 65°C bajo vacío para dar un sólido de color canela. pf 202-3°C; LCMS m/z=566 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J=5 Hz), 8,67 (s, 1H), 7,83 (d, 2H, J=7,3 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 5H), 6,56 (d, 1H, J=5,5 Hz), 4,78 (q, 1H, J=7 Hz), 4,07 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J=7 Hz).

Ejemplo 57.

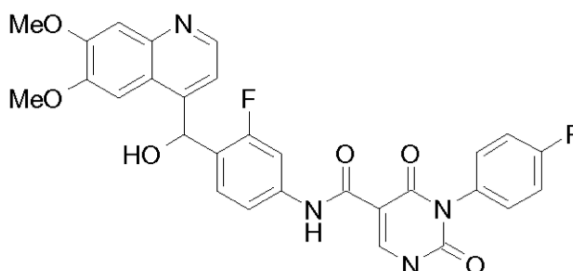
[0250]



Etapa a. (4-Bromo-2-fluoro-fenilo)-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-il)-metanol. Una solución de 4-bromo-6,7-dimetoxiquinolina (0,5 g, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se enfrió a -78°C. n-butilolitio (0,89 ml, 2,23 mmol, solución 2,5 M en hexano) gota a gota bajo una atmósfera de argón y se agitó adicionalmente a -78°C durante 1 h. Se añadió gota a gota 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído (0,45, 2,2 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y se calentó lentamente a 0°C durante 1,5 h. La reacción se inactivó con solución saturada NH₄Cl y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron para dar un producto bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir (4-bromo-2-fluoro-fenilo)-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-il)-metanol (0,45 g, 62%) como un sólido amarillo. MS m/z=393 (M+1).



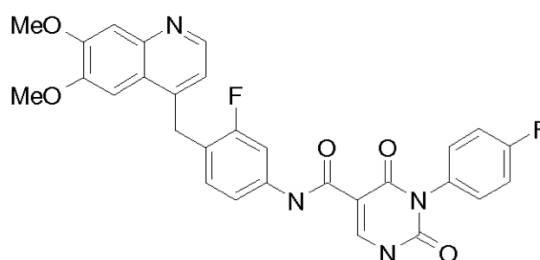
Etapa b. (4-Amino-2-fluoro-fenilo)-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-il)-metanol. Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-fenilo)-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-il)-metanol (0,72 g, 1,8 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio(O) (0,19 g, 0,33 mmol), tri-t-butilfosfina (0,54 ml, solución al 10%), hexametildisilazida de litio (6,24 ml, 3,46 mmol, 1 M solución en THF) y tolueno (5 ml) se cargó en un recipiente de reacción de presión con un tornillo de gorra. La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h en atmósfera de argón y se inactivó con MeOH. El producto en bruto se purificó por Gilson prep. HPLC para producir 4-amino-2-fluoro-fenilo)-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-il)-metanol (0,4 g, 66%). MS m/z=329 (M+1).



Etapa c. 3-(4-fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico {4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolina il)-hidroxi-metilo]-3-fluoro-fenilo}-amida. A una mezcla bien agitada de 3-(4-fluorofenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico (0,058 g, 0,252 mmol) y N,N,N',N'-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il)-hexafluorofosfato de uronio (0,096 g, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol). Después de agitarse durante 10 min, 4-amino-2-fluoro-fenilo)-(6,7-dimetoxiquinolina-4-il)-metanol (0,072 g, 0,21 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se purificó por Gilson prep. HPLC para producir (0,02 g, 17%) como un sólido. pf 164-166°; LCMS m/z=546 (M+1). ¹H RMN (DMSO- d₆) δ:10,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J=4,6 Hz), 7,73 (dd, 1H J=1,9 Hz, J=12,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J=4,56 Hz), 7,31-7,39 (m, 6H), 7,25 a 7,27 (m, 2H), 6,5 (d, 1H, J=4,5 Hz), 6,28 (d, 1H, J=4,6 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,50 (s, 3H).

Ejemplo 58.

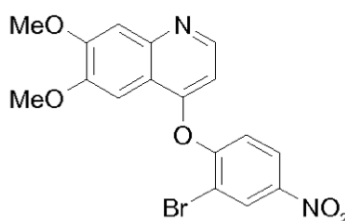
[0251]



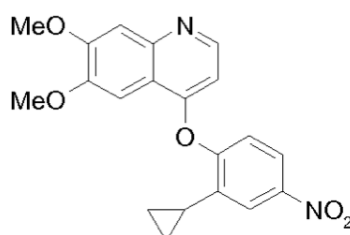
[0252] 3-(4-fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-pirimidina-5-ácido carboxílico-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro ácido [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-ilmetilo)-3-fluoro-fenilo]-amida. Una mezcla del ejemplo 57 (0,08 g, 0,13 mmol) y zinc (1,4 g, 21,5 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se calentó a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró sobre un celite y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó y se purificó por Gilson prep. HPLC para dar un sólido blanco (33 mg, 42%), pf 293-295°C; MS m/z=559 (M+H). ¹H RMN (DMSO- d₆) δ:10,92 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J=4,5 Hz), 7,78 (dd, 1H, J=1,80 Hz, J=12,4 Hz), 7,32-7,39 (m, 6H), 7,21 a 7,29 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J=4,48 Hz), 4,38 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,51 (s, 3H).

Ejemplo 59.

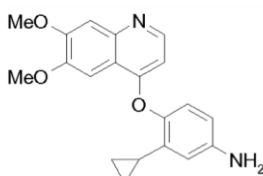
[0253]



Etapa a. 4-(2-bromo-4-nitro-fenoxi)-6,7-dimetoxi-quinolina. Una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolina (0,82 g, 3,67 mmol), 2-bromo-4-nitrofenol (0,80 g, 3,67 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,067 g, 0,549 mmol) en clorobenceno (8 mL) se calentó a 140°C durante 2 días bajo una atmósfera de argón. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice seguido de cristalización a partir de una mezcla de CH₂Cl₂, MeOH, éter y hexano para producir 4-(2-bromo-4-nitrofenoxi)-6,7-dimetoxiquinolina (0,74 g, 50%), LCMS m/z=406 (M+1).

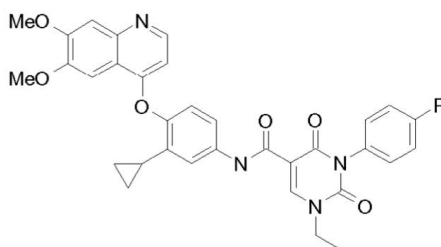


Etapa b. 4-(2-Ciclopropilo-4-nitro-fenoxi)-6,7-dimetoxi-quinolina. Una mezcla de 4-(2-bromo-4-nitro-fenoxi)-6,7-dimetoxi-quinolina (0,74 g, 1,8 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (0,49 g, 3,39 mmol), acetato de paladio (0,07 g, 0,31 mmol), butilo-ditriclo [3.3.1.1 (3,7)] decano-1-il-fosfano (0,12 g, 0,34 mmol), y carbonato de cesio (3,07 g, 9,44 mmol) en una mezcla de tolueno (24 ml) y se calentó agua (3,4 ml) a 85°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró sobre una almohadilla de celite, se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó y se purificó por Gilson prep. HPLC para producir 4-(2-ciclopropilo-4-nitro-fenoxi)-6,7-dimetoxiquinolina (0,44 g, 65%). LCMS m/z=367 (M+1).



Etapa c. 3-ciclopropilo-4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)feniloamina. Una mezcla de 4-(2-ciclopropilo-4-nitro-fenoxi)-6,7-dimetoxi-quinolina (0,30 g, 0,82 mmol) y estaño(II) dihidrato de cloruro (0,92 g, 4,09 mmol) en una mezcla de etanol (10 ml) y acetato de etilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y se repartió entre CH₂Cl₂ y solución saturada NaHCO₃. La mezcla heterogénea se filtró sobre celite, se lavó con CH₂Cl₂ y el filtrado se separó en dos fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y los orgánicos combinados se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se evaporó para dar un producto crudo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir 3-ciclopropilo-4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)feniloamina (0,22 g, 80%), MS m/z=337 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,54 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,1 (dd, 1H, J=2,73 Hz, J=8,9 Hz), 7,90 (d, 1H, J=2,72 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J=8,85 Hz), 6,43 (d, 1H, J=5,2 Hz), 4,06 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,4 a 2,14 (m, 1H), 1,59 (brs, 2H), 0,95-1,04 (m, 2H).

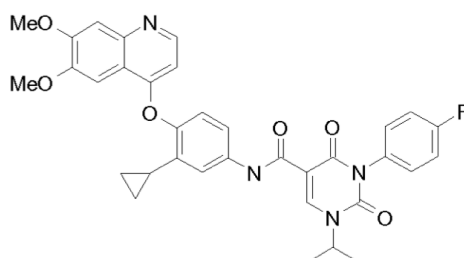
Etapa d.



[0254] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [3-ciclopropilo-4-(6,7-dimetoxi quinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida se sintetizó a partir de 3-ciclopropilo-4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)fenilamina (0,06 g, 0,20 mmol) y 3-(4-fluoro-fenilo)-1-etilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico (0,06 g, 0,21 mmol) de una manera análoga a la del Ejemplo 1. pf 183-185°C; LCMS m/z=597 (M+1). ¹H RMN (DMSO- d₆) δ: 10,84 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,71 (dd, 1H, J=2,53 Hz, J=8,73 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,31-7,46 (m, 5H), 7,27 (d, 1H, J=2,53 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,73 Hz), 6,33 (d, 1H, J=5,2 Hz), 4,00 (q, 2H, J=7,04 Hz), 3,94 (s, 6H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,29 (t, 3H, J=7,04 Hz), 0,72 a 0,82 (m, 2H), 0,62-0,71 (m, 2H).

Ejemplo 60.

[0255]

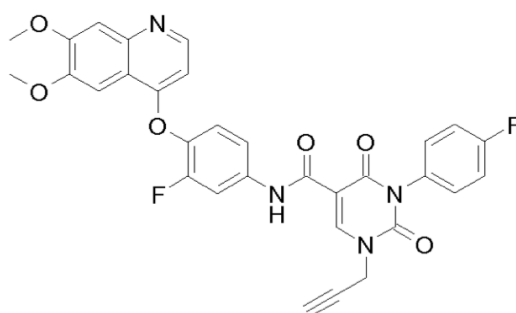


[0256] 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina 5-ácido carboxílico [3-ciclopropilo 4-(6,7 dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-ciclopropilo-4-(6,7-dimetilo oxiquinolin-4-iloxi)feniloamina (0,06 g, 0,20 mmol) y 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico (0,063 g, 0,21 mmol) de una manera análoga a la del Ejemplo 59. pf 172-174°C; LCMS m/z=611 (M+1). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ:10,86 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J=5,24 Hz), 7,65 (dd, 1H, J=2,52 Hz, J=7,65 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,31-7,48 (m, 6H), 7,16 (d, 1H, J=8,73 Hz), 6,34 (d, 1H, J=5,20 Hz), 4,70-4,85 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 1,78-1,88 (m, 1H), 0,73 a 0,82 (m, 2H), 0,62-0,69 (m, 2H).

[0257] Los siguientes ejemplos se sintetizaron usando los procedimientos para el Ejemplo 1.

Ejemplo 61.

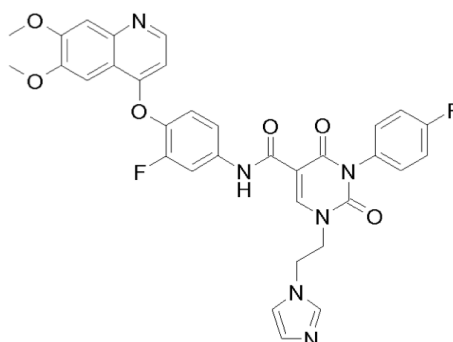
[0258]



[0259] 3-(4-Fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-prop-2-inilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 155-157°C; LCMS m/z=585 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,97 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=13 Hz), 7,56 (bd, 1H, J=9,0 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 6,48 (d, 1H, J=5,0 Hz), 4,85 (d, 2H, J=2,5 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,69 (s, 1H).

Ejemplo 62.

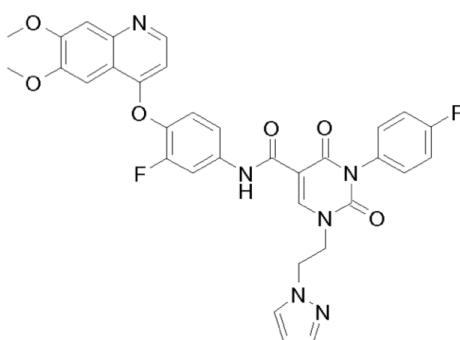
[0260]



[0261] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-(2-imidazol-1-il-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 218-221°C; LCMS m/z=641 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,05 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,06 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=13 Hz), 7,85 (t, 1H, J=1,7 Hz), 7,71 (t, 1H, J=1,7 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J=1,7 Hz, J=9,0 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,55 (t, 1H, J=9,0 Hz), 7,39 (s, 2H), 7,27 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 4,59 (t, 2H, J=6,5 Hz), 4,45 (t, 2H, J=6,5 Hz), 4,02 (s, 3H), 4,01 (s, 3H).

Ejemplo 63.

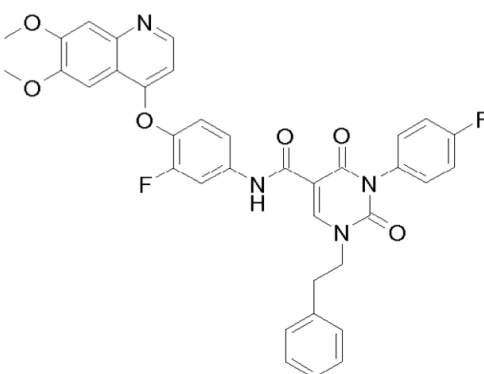
[0262]



[0263] 3-(4-Fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(2-pirazol-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 149-151°C; LCMS m/z=641 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :10,92 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=6,6 Hz), 8,36 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=12,5 Hz), 7,81 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,54-7,50 (m, 3H), 7,46-7,34 (m, 6H), 6,48 (d, 1H, J=4,8 Hz), 6,27 (t, 1H, J=2,0 Hz), 4,48 (t, 2H, J=5,7 Hz), 4,38 (t, 2H, J=5,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 64.

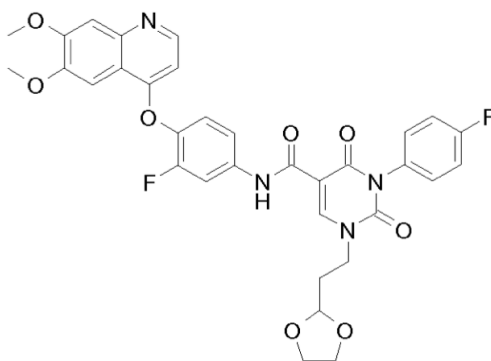
[0264]



[0265] 3-(4-Fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-fenetilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(quinolina 6,7-dimetoxi--4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 168-170°C; LCMS m/z=651 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,00 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,99 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=12,5 Hz), 7,56 (bd, 1H, J=9,0 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,23 (m, 11H), 6,48 (d, 1H, J=5,6 Hz), 4,20 (t, 2H, J=6,8 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,02 (t, 2H, J=6 0,9 Hz).

Ejemplo 65.

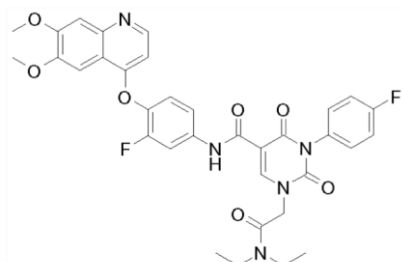
[0266]



[0267] 1- [2-(1,3-dioxolano-2-il-etilo)]-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina -5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 138-140°C; LCMS m/z=647 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,01 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,4 Hz), 8,00 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=12,5 Hz), 7,55 (bd, 1H, J=9,7 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,49-7,34 (m, 6H), 6,47 (d, 1H, J=5,3 Hz), 4,93 (t, 1H, J=4,2 Hz), 4,10 (t, 2H, J=6,9 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 2H), 2,05 (q, 2H, J=4,5 Hz).

Ejemplo 66.

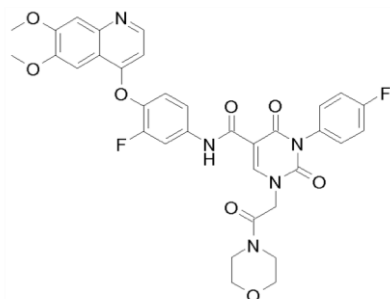
[0268]



[0269] 1-Dietilcarbamoilmetilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 147-149°C; LCMS m/z=660 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=4,5 Hz), 8,00 (dd, 1H, J=3,1 Hz, J=12,5 Hz), 7,56 (bd, 1H, J=9,3 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 6H), 6,48 (d, 1H, J=4,6 Hz), 4,96 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,39-3,28 (m, 4H), 1,18 (t, 3H, J=7,0 Hz), 1,05 (t, 3H, J=7,1 Hz).

Ejemplo 67.

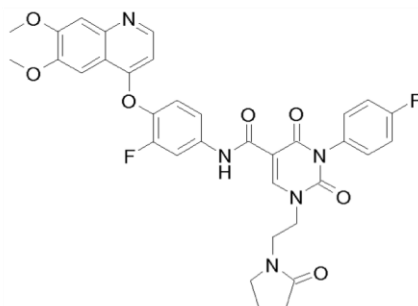
[0270]



[0271] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-(2-morfolina-4-il-2-oxo-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 159-161°C; LCMS m/z=674 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=5,3 Hz), 8,00 (dd, 1H, J=2,6 Hz, J=12,6 Hz), 7,56 (bd, 1H, J=9,5 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,48-7,34 (m, 6H), 6,49 (d, 1H, J=5,0 Hz), 5,00 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, J=4,4 Hz), 3,60 (t, 2H, J=4,4 Hz), 3,52-3,46 (m, 4H).

Ejemplo 68.

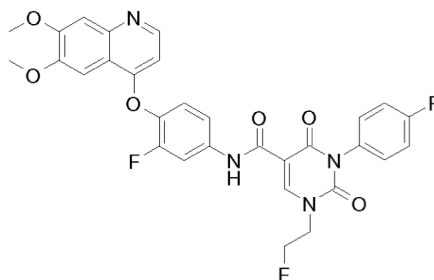
[0272]



[0273] 3-(4-Fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-[2-(2-oxo-pirrolidina-1-il)-etilo]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 157-159°C; LCMS m/z=658 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,3 Hz), 8,00 (dd, 1H, J=2,6 Hz, J=12,6 Hz), 7,55 (bd, 1H, J=9,5 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 6H), 6,48 (d, 1H, J=5,0 Hz), 4,16 (t, 2H, J=4,6 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,54-3,49 (m, 4H), 2,12 (t, 2H, J=7,8 Hz), 1,93 (p, 2H, J=8,2 Hz).

Ejemplo 69.

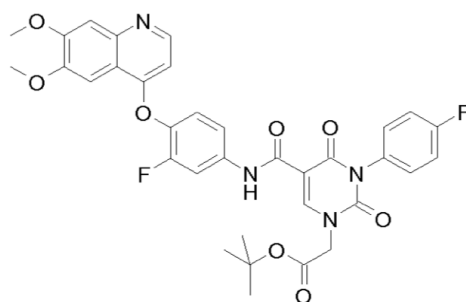
[0274]



[0275] 1-(2-fluoro-etilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 138-140°C; LCMS m/z=593 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,00 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=13 Hz), 7,55 (bd, 1H, J=8,9 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,48-7,33 (m, 6H), 6,48 (d, 1H, J=5,1 Hz), 4,73 (dt, 2H, J=4,2 Hz, J=42 Hz), 4,36 (dt, 2H, J=4,2 Hz, J=28 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 70.

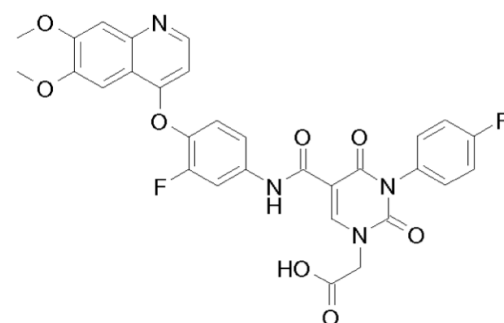
[0276]



[0277] [5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilcarbamoil]-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidina-1-il] éter terc-butílico del ácido acético. pf 138-143°C; LCMS m/z=661 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,94 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,00 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=12,8 Hz), 7,56 (bd, 1H, J=8,9 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,48-7,35 (m, 6H), 6,48 (d, 1H, J=4,9 Hz), 4,76 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 71.

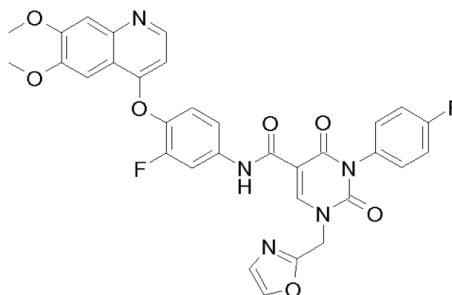
[0278]



[0279] [5-[4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil]-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidina-1-il]-ácido acético. Ejemplo 70 se hidrolizó con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 para dar el Ejemplo 71 mp 225°C desc.; LCMS m/z=605 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:13,42 (s a, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J=6,2 Hz), 8,07 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=13 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,62 (bd, 1H, J=8,6 Hz), 7,54 (t, 1H, J=9,1 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,44-7,34 (m, 4H), 6,84 (bs, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 72.

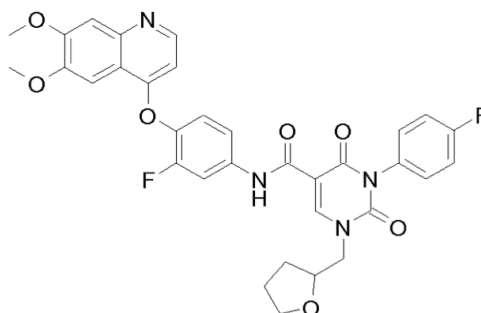
[0280]



[0281] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-oxazol-2-ilmetilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 148-150°C; LCMS m/z=628 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,85 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=13 Hz), 7,56 (bd, 1H, J=8,5 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,48-7,33 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J=5,0 Hz), 5,41 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 73.

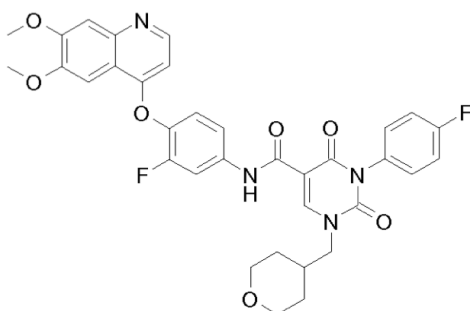
[0282]



[0283] 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-furano-2-ilmetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 127-130°C; LCMS m/z=631 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,01 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=13 Hz), 7,54 (bd, 1H, J=9,5 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,33 (m, 6H), 6,48 (d, 1H, J=5,3 Hz), 4,17 a 4,9 (m, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 2,04-1,77 (m, 3H), 1,65-1,55 (m, 1H).

Ejemplo 74.

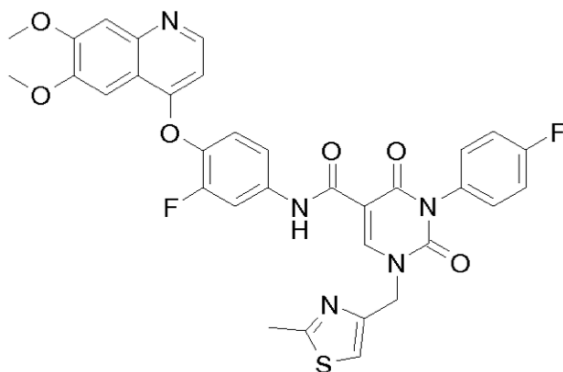
[0284]



[0285] 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-pirano-4-ilmetilo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 185-187°C; LCMS m/z=645 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,4 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=13 Hz), 7,54 (bd, 1H, J=8,6 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 6H), 6,47 (bd, 1H, J=5,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,92-3,85 (m, 4H), 3,26 (bd, 2H, J=11,1 Hz), 1,60 (bd, 2H, J=12,2 Hz), 1,32-1,23 (m, 3H).

Ejemplo 75.

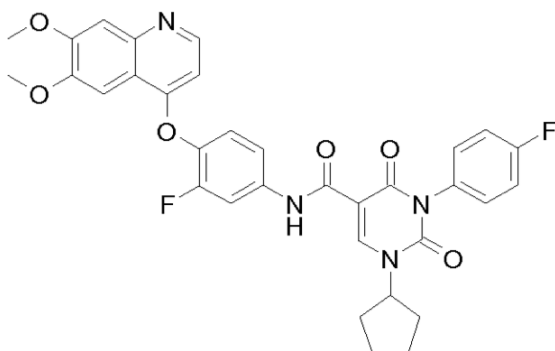
[0286]



[0287] 3-(4-fluoro-fenilo)-1-(2-metilo-tiazol-4-ilmetilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 196-198°C; LCMS m/z=658 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,01 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,3 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=12,5 Hz), 7,55 (bd, 1H, J=9 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,33 (m, 6H), 6,48 (bd, 1H, J=5,9 Hz), 5,24 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

Ejemplo 76.

[0288]

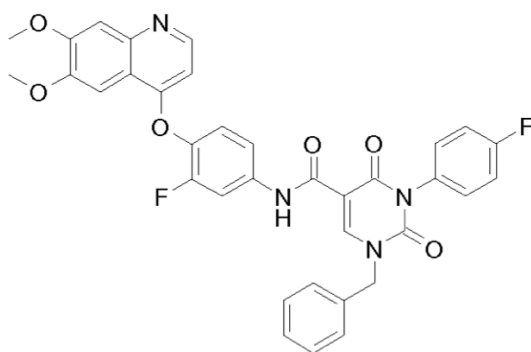


[0289] 1-Ciclopentilo-3-(4-fluoro-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico, 2,4-dioxo ácido [4-(oxi 6,7-

dimetilo quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 222-224°C; LCMS m/z=615 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,03 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,4 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=13 Hz), 7,54 (bd, 1H, J=9 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 6H), 6,48 (bd, 1H, J=5,4 Hz), 4,90-4,81 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,12 a 2,4 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 4H), 1,69-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 77.

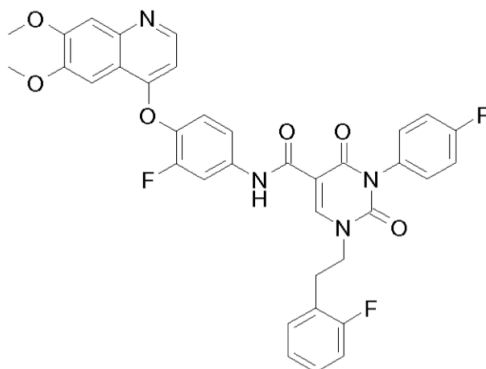
[0290]



[0291] 1-Bencilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 242-244°C; LCMS m/z=637 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,01 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,8 Hz), 8,00 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=13 Hz), 7,54 (bd, 1H, J=9 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,33 (m, 11H), 6,47 (bd, 1H, J=5,4 Hz), 5,22 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 78.

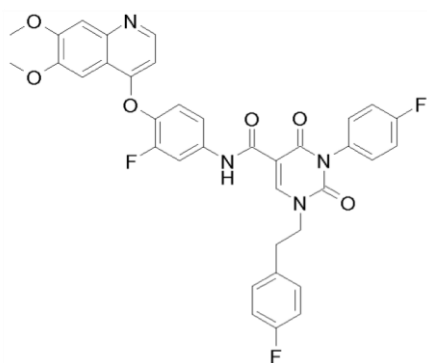
[0292]



[0293] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-[2-(2-fluoro-fenilo)-etilo]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 178-180°C; LCMS m/z=669 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :10,98 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,4 Hz), 7,98 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=13 Hz), 7,53 (bd, 1H, J=9 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 8H), 7,22 a 7,16 (m, 2H), 6,47 (bd, 1H, J=5,3 Hz), 4,23 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,07 (t, 2H, J=7,3 Hz).

Ejemplo 79.

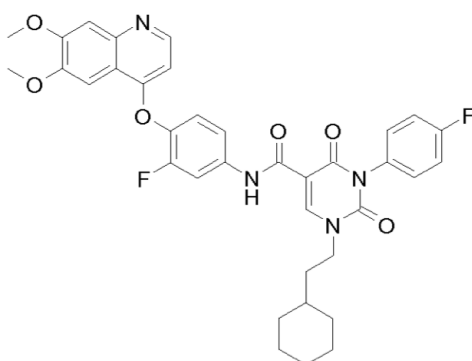
[0294]



[0295] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1- [2-(4-fluoro-fenilo)-etilo] -2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico ácido [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 203-205°C; LCMS m/z=669 (M+1); ¹H RMN (DMSO):11,00 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,4 Hz), 7,99 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=13 Hz), 7,53 (bd, 1H, J=9 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,33 (m, 8H), 7,20 hasta 7,14 (m, 2H), 6,47 (bd, 1H, J=5,3 Hz), 4,18 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,01 (t, 2H, J=7,3 Hz).

Ejemplo 80.

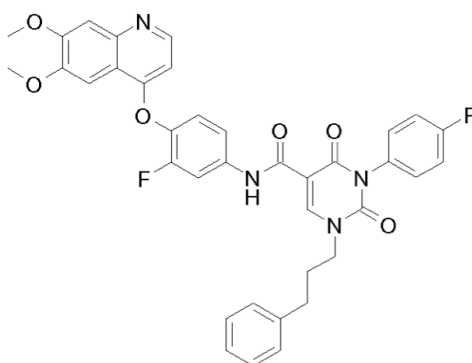
[0296]



[0297] 1-(2-ciclohexilo-etilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 186-190°C; LCMS m/z=657 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,04 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=13 Hz), 7,54 (bd, 1H, J=9,5 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,27 (m, 6H), 6,48 (d, 1H, J=5,3 Hz), 4,00 (t, 2H, J=7,2 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,75-1,57 (m, 8H), 1, 23-1,15 (m, 3H), 0,99 hasta 0,90 (m, 2H).

Ejemplo 81.

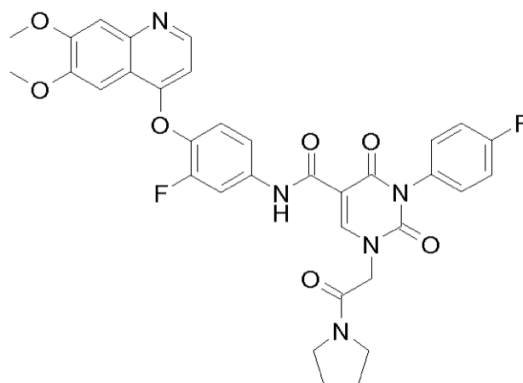
[0298]



[0299] 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(3-fenilo-propilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 128-131°C; LCMS m/z=665 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,02 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,4 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=10 Hz), 7,54 (bd, 1H, J=11 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,16 (m, 11H), 6,48 (d, 1H, J=4,9 Hz), 4,03 (t, 2H, J=7,2 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (dd, 2H, J=7, ²H, J=16 Hz), 2,03 (t, 2H, J=7,2 Hz).

Ejemplo 82.

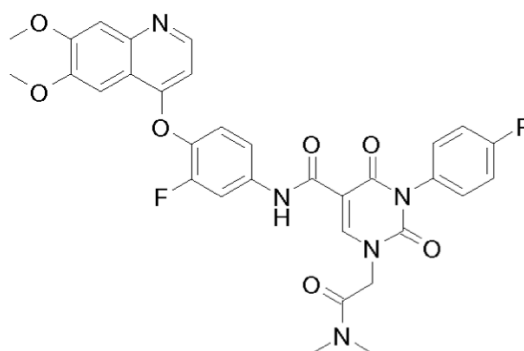
[0300]



[0301] 3-(4-Fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2-pirrolidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5 ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 189-192°C; LCMS m/z=658 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,3 Hz), 8,00 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=12 Hz), 7,56 (bd, 1H, J=8,5 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,35 (m, 6H), 6,48 (d, 1H, J=5,2 Hz), 4,88 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (t, 2H, J=6,6 Hz), 3,35 (t, 2H, J=6,9 Hz), 1,93 (p, 2H, J=6,7 Hz), 1,80 (p, 2H, J=6,9 Hz).

Ejemplo 83.

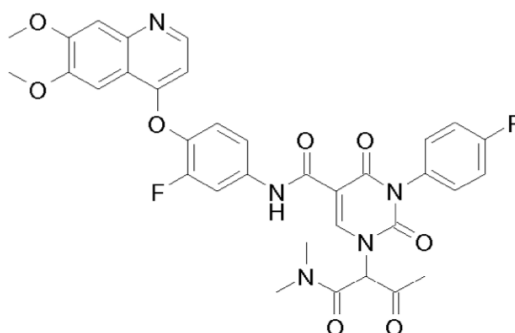
[0302]



[0303] 1-Dimetilcarbamoilmetilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. pf 163-166°C; LCMS m/z=632 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,0 Hz), 8,00 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=13 Hz), 7,56 (bd, 1H, J=9,4 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,35 (m, 6H), 6,48 (d, 1H, J=5,4 Hz), 4,97 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo 84.

[0304]



[0305] 1-(1-Dimetilcarbamoyl-2-oxo-propilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo 4-]-amida. pf 137-140°C; LCMS m/z=674 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,93 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=5,3 Hz), 8,00 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=13 Hz), 7,55 (bd, 1H, J=9 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,33 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 6,48 (d, 1H, J=5,7 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

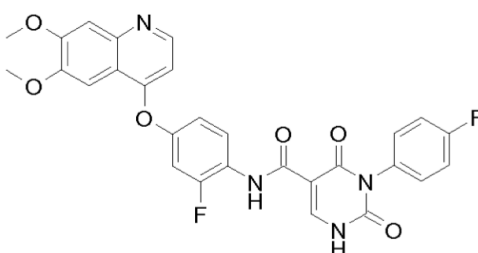
Ejemplo 85.

[0306]

Etapa a. 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-2-fluoro-fenilamina. Una mezcla de 3-fluoro-4-nitrofenol (0,644 g, 4,10 mmol) e hidruro de sodio al 60% (0,215 g, 5,60 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se agitó 15 min. Se añadió 4-bromo-6,7-dimetoxiquinolona (1,0 g, 3,73 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante 18 h. Después de la partición entre agua y acetato de etilo, los orgánicos se lavaron con agua y salmuera. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-5% de metanol en diclorometano).

Etapa b. El nitro intermedio (0,52 g, 1,51 mmol) de la Etapa A en etanol (20 ml) se hidrogenó en un aparato Parr a 50 psi con 10% de paladio sobre carbono (0,05 g) durante 4 h. La solución se filtró y el producto se purificó por cromatografía en columna (0-5% MeOH en diclorometano) para dar 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-2-fluorofenilamina en un rendimiento del 36%. ¹H RMN (DMSO) δ:8,80 (d, 1H, J=6,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J=2,6 Hz, J=12 Hz), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J=6,5 Hz), 4,69 (s ancho, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,03 (s, 3H).

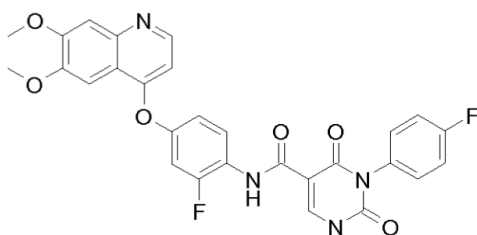
[0307] Los siguientes ejemplos se sintetizaron utilizando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-fluorofenilamina y el método para el Ejemplo 1.



[0308] 3-(4-Fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida. pf 238-243°C; LCMS m/z=547 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:12,44 (bs, 1H), 11,16 (s a, 1H), 8,52-8,46 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J=9,0 Hz), 6,59 (d, 1H, J=5,0 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 86.

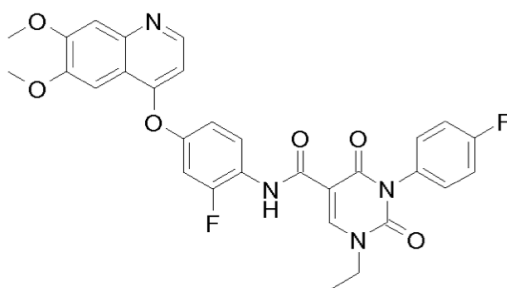
[0309]



[0310] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida. pf 208-210°C; LCMS m/z=561 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11.17 (bs, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,51-8,46 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 6H) 7,40 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J=9,0 Hz), 6,59 (d, 1H, J=5,0 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).

Ejemplo 87.

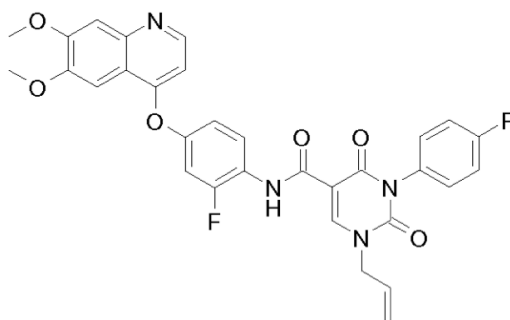
[0311]



[0312] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida. pf 142-144°C; LCMS m/z=575 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,18 (s a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,48 (t, 1H, J=9,8 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 6H), 7,16 (bd, 1H, J=8,3 Hz), 6,59 (d, 1H, J=5,2 Hz), 4,02 (q, 2H, J=7,0 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J=7,0 Hz).

Ejemplo 88.

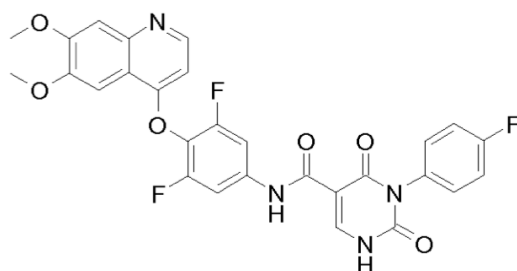
[0313]



[0314] 1-Alilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida. pf 134-136°C; LCMS m/z=587 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,16 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,47 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,16 (bd, 1H, J=8,6 Hz), 6,59 (d, 1H, J=5,4 Hz), 6,03-5,93 (m, 1H), 5,38 (d, 1H, J=17 Hz), 5,29 (d, 1H, J=10,6 Hz), 4,63 (d, 2H, J=5,7 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 89.

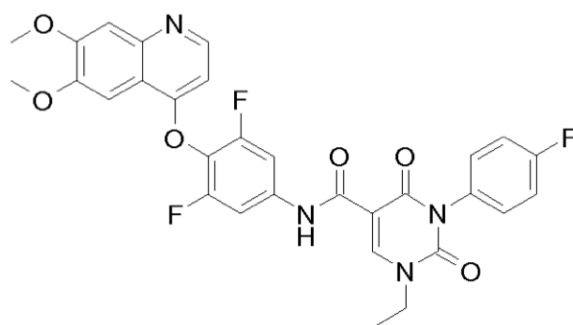
[0315]



[0316] 3-(4-Fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3,5-difluoro-fenilo]-amida. Ejemplo 89 se sintetizó usando el procedimiento del ejemplo 85 a partir de 2,6-difluoro-4-nitrofenol; LCMS $m/z=333$ (M+1); LCMS $m/z=565$ (M+1); ^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,50 (bd, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, $J=4,0$ Hz), 7,46 (bd, 2H, $J=15$ Hz), 7,24-7,12 (m, 6H), 6,36 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 5,88 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 4,07 (s, 3H), 4,05 (s, 3H).

Ejemplo 90.

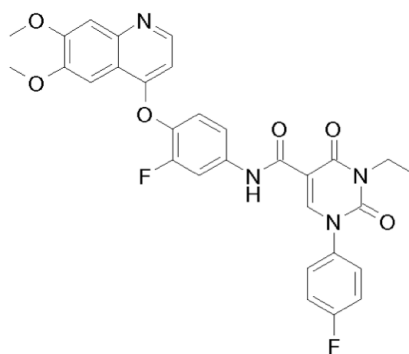
[0317]



[0318] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3,5-difluoro-fenilo]-amida. pf 166-170°C; LCMS $m/z=593$ (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ : 11,13 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, $J=6,8$ Hz), 7,83 (d, 2H, $J=9,8$ Hz), 7,54 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 5H), 6,59 (d, 1H, $J=6,5$ Hz), 4,02 (q, 2H, $J=6,5$ Hz), 3,96 (s, 6H), 2,69 (t, 3H, $J=6,5$ Hz).

Ejemplo 91.

[0319]



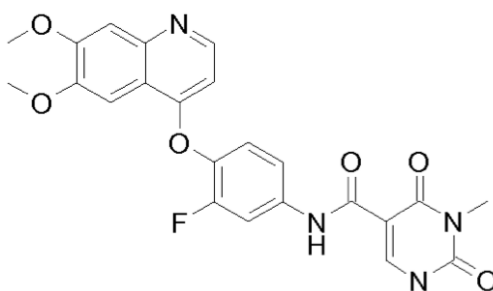
[0320] 3-Etilo-1-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. A una solución de 4-fluoroanilina (1,0 g, 9,01 mmol) en THF (20 ml) a 0°C, se añadió isocianato de etilo lentamente (0,70 g, 10,0 mmol). Después de agitarse 30 min. a 0°C, la solución se calentó a t_a y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se añadió etanol (30 ml), etoximetilmalonato de dietilo (1,95 g, 9,01 mmol) y 21% NaOEt en etanol (2,92 ml, 9,01 mmol) y la reacción se agitó 48 h a t_a . El disolvente se eliminó al vacío.

y conc frío. Se añadió HCl a pH 6. La capa acuosa se eliminó a vacío y los sólidos se cristalizaron a partir de acetato de etilo y hexanos. 3-etilo-1-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-isómero de éter etílico del ácido carboxílico se aisló con un rendimiento 25%. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,32 (s, 1H), 7,20 a 7,14 (m, 4H), 4,35 (q, 2H, $J=7,1$ Hz), 3,95 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 1,42 (t, 3H, $J=7,2$ Hz), 1,36 (t, 3H, $J=7,2$ Hz).

[0321] 3-Etilo-1-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-éter etílico del ácido carboxílico se hidrolizó con 1N LiOH en MeOH y THF a 65°C. El ácido se acopló con 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilamina usando el procedimiento del ejemplo 1 para dar 3-metilo-1-(4-fluoro-fenilo) 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida pf 140-142°C; LCMS $m/z=575$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ : 11,18 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 8,46 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H, $J=3$ Hz, $J=13$ Hz), 7,65-7,39 (m, 6H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, $J=5,0$ Hz), 4,00 (q, 2H, $J=7,4$ Hz), 3,95 (s, 6H), 1,23 (t, 3H, $J=7,3$ Hz).

Ejemplo 92.

[0322]



1,3-Dimetilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida.

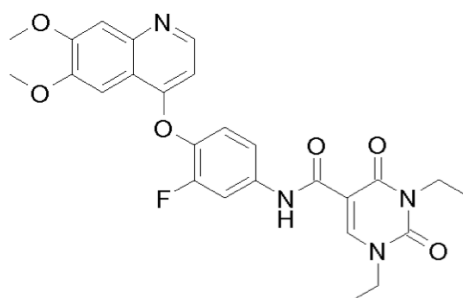
[0323] Etapa a. Una mezcla de 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-éter de etilo de ácido carboxílico (0,100 g, 0,543 mmol), yodometano (0,130 ml, 1,63 mmol), y carbonato de potasio (0,225 g, 1,63 mmol) fue arrastrado en N,N-dimetilformamida formamida (5 ml, 60 mmol) a 80°C 18 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se hidroliza con 1 equivalente de 1N LiOH en THF/MeOH (1:1; 6 ml) a 60°C 4 h. Los orgánicos se eliminaron a vacío, y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. A continuación, la acuosa se enfrió y se acidificó con HCl conc. HCl. El 1,3-dimetílico-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico del ácido se separó por filtración con un rendimiento del 60%. ^1H RMN (DMSO) δ : 12,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).

[0324] Este ácido intermedio se acopló con 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilamina como se describe en el ejemplo 1. pf 258-260°C; LCMS $m/z=481$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ : 11,22 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, $J=5,3$ Hz), 8,02 (dd, 1H, $J=2,5$ Hz, $J=13$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,54 (s, 1H), 7,47 (t, 1H, $J=9,0$ Hz), 7,41 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 3,95 (s, 6H), 3,51 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

[0325] Ejemplos 92-98 ácidos intermedios se sintetizaron como en el esquema 2 y se describieron en el Ejemplo 92 y se acoplaron mediante los métodos descritos para el Ejemplo 1.

Ejemplo 93.

[0326]

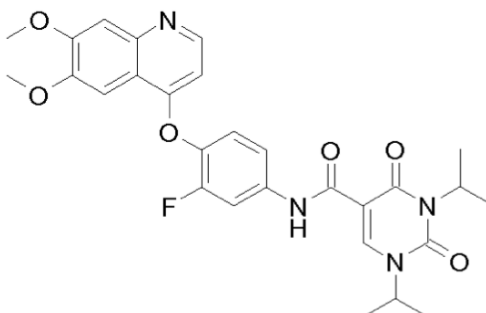


[0327] 1,3-Dietilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-

fluoro-fenilo]-amida. pf 178-180°C; LCMS m/z=509 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,22 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,02 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=13 Hz), 7,55 (d, 1H, J=8 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,46 (t, 1H, J=9,0 Hz), 7,41 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J=9,0 Hz), 4,02-3,96 (m, 4H), 3,95 (s, 6H), 1,27 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,18 (t, 3H, J=7,5 Hz).

5 Ejemplo 94.

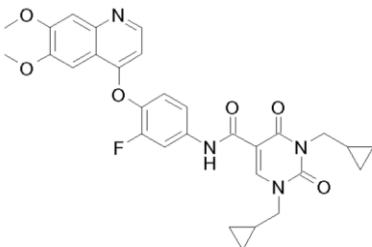
[0328]



[0329] 1,3-Diisopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 113-116°C; LCMS m/z=537 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,22 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=5,0 Hz), 8,02 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=13 Hz), 7,54 (bd, 1H, J=9 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,46 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,42 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J=5,6 Hz), 5,18 (h, 1H, J=6,7 Hz), 4,78 (h, 1H, J=6,8 Hz), 3,95 (s, 6H), 1,45 (d, 6H, J=6,7 Hz), 1,38 (d, 6H, J=6,4 Hz).

Ejemplo 95

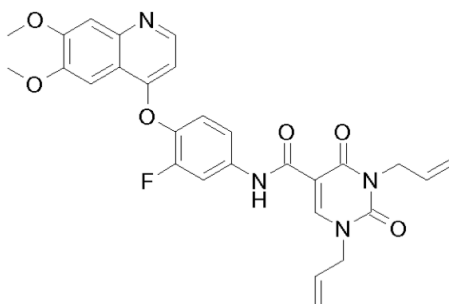
[0330]



[0331] 1,3-Bis-ciclopropilmetilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 63-65°C; LCMS m/z=561 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,192 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=5,3 Hz), 8,03 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=13,5 Hz), 7,55 (bd, 1H, J=9 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,46 (t, 1H, J=8,9 Hz), 7,41 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J=5,1 Hz), 3,95 (s, 6H), 3,84 (t, 4H, J=7,1 Hz), 1,16 a 1,8 (m, 2H), 0,56-0,38 (m, 8H).

Ejemplo 96.

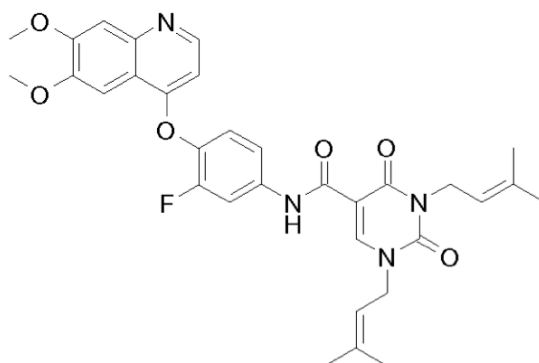
[0332]



[0333] 1,3-Dialilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 172-174°C; LCMS m/z=529 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,10 (s, 1H), 8,072 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=5,2 Hz), 8,02 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=13 Hz), 7,56 (bd, 1H, J=8,9 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,46 (t, 1H, J=8,8 Hz), 6,49 (d, 1H, J=5,2 Hz), 6,3 a 5,3 (m, 2H), 5,31-5,27 (m, 1H), 5,27 a 5,25 (m, 1H), 5,20 a 5,17 (m, 1H), 5,16 a 5,14 (m, 1H), 4,60 (d, 2H, J=5,5 Hz), 4,53 (d, 2H, J=5,5 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 97.

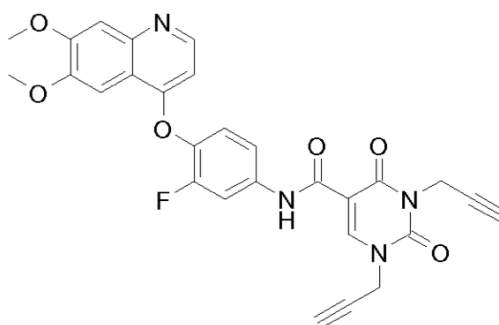
[0334]



[0335] 1,3-Bis-(3-metilo-but-2-enilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 184-186°C; LCMS m/z=589 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,15 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=5,7 Hz), 8,02 (dd, 1H, J=2, Hz, J=13 Hz), 7,54 (bd, 1H, J=9 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,46 (t, 1H, J=9,5 Hz), 7,71 (s, 1H), 6,49 (bd, 1H, J=5 Hz), 5,30 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,53 (dd, 4H, J=6,7 Hz, J=15,3 Hz), 3,95 (s, 6H), 1,78 (s a, 3H), 1,77 (bs, 3H), 1,74 (s a, 3H), 1,69 (s a, 3H).

Ejemplo 98.

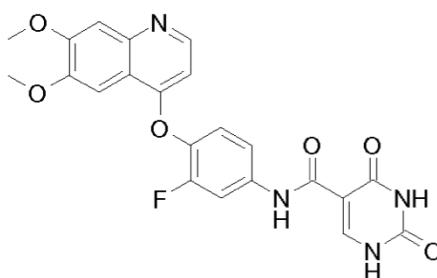
[0336]



[0337] 2,4-Dioxo-1,3-di-prop-2-inilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 133-138°C; LCMS m/z=529 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,94 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=6,5 Hz), 8,03 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=13 Hz), 7,59 (bd, 1H, J=8,5 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,48 (t, 6H, J=9,1 Hz), 6,50 (d, 1H, J=5,3 Hz), 4,84 (d, 2H, J=2,4 Hz), 4,42 (d, 2H, J=2,2 Hz), 3,96 (s, 6H), 3,61 (t, 1H, J=2,5 Hz), 3,25 (t, 1H, J=2,5 Hz).

Ejemplo 99.

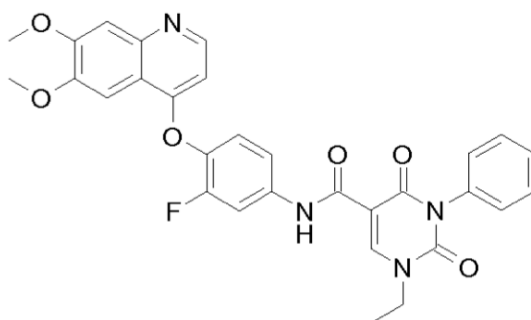
[0338]



[0339] 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-áido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. Una solución de 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-áido carboxílico (0,156 g, 1,00 mmol) en cloruro de tionilo (2 ml, 30 mmol) se agitó a 100°C 3h. Después de que el disolvente se eliminó a vacío, [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilamina (0,314 g, 1,00 mmol) y piridina (2 ml, 20 mmol) se añadieron y se agitaron a temperatura ambiente 18 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó en HPLC. 0,15 g de la sal de ácido trifluoroacético se aisló con un rendimiento del 27%. pf 251-255°C; LCMS m/z=453 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,99 (bs, 1H), 11,93 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J=4,5 Hz), 8,31 (d, 1H, J=7,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J=12 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01 (s, 3H).

Ejemplo 100.

[0340]

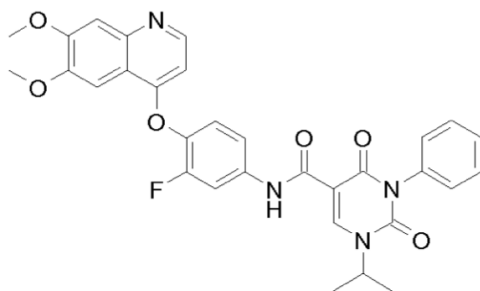


[0341] 1-Etilo-2,4-dioxo-3-fenilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-áido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. A una solución de 2-aminometilen-éter dietílico del ácido malónico (0,75 g, 4,0 mmol) e isocianato de fenilo (0,57 g, 4,4 mmol) se añadió en N,N-diisopropiletilamina (0,77 ml de 1,2-dicloroetano (20 ml), 4,4 mmol) y se calentó a 100°C 6 h. La mezcla se enfrió y se filtró. Los sólidos se purificaron por cromatografía en columna con 0-5% de MeOH en cloruro de metileno. Este intermedio de urea se suspendió en etanol (10 ml) y 21% NaOEt en etanol (1,29 ml, 4,0 mmol) se añadió. Después de 18 h se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se arrastró en acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con solución de ácido cítrico 1M, agua y salmuera. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía con 0-5% de MeOH en diclorometano para dar 0,50 g (40%). El éter se alquiló y se hidrolizó usando métodos, por ejemplo 92 para dar 1-etilo-2,4-dioxo-3-fenilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-áido carboxílico. ¹H RMN (DMSO) δ:12,65 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,32-7,29 (m, 2H), 4,02 (q, 2H, J=7,1 Hz), 1,26 (t, 3H, J=7,1 Hz).

[0342] Este ácido intermedio se acopló a 4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilamina como se describe en el ejemplo 1 para dar el Ejemplo 100. pf 282-285°C; LCMS m/z=557 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,01 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=4,6 Hz), 8,00 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=13 Hz), 7,56-7,34 (m, 9H), 6,47 (d, 1H, J=4,6 Hz), 4,02 (q, 2H, J=6,9 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,3 (t, 3H, J=7,4 Hz).

Ejemplo 101.

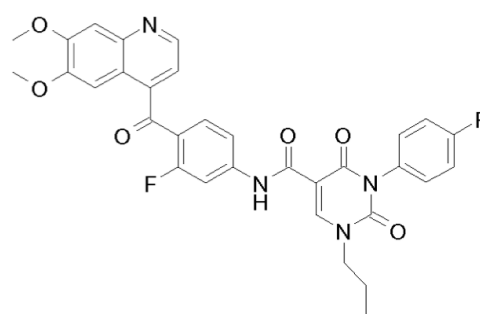
[0343]



[0344] 1-isopropilo-2,4-carboxílico-dioxo-3-fenilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5 ácido [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. pf 235-237°C; LCMS m/z=571 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ : 1,07 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=4,6 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,3 Hz, J=13 Hz), 7,55-7,35 (m, 9H), 6,48 (d, 1H, J=4,6 Hz), 4,79 (h, 1H, J=6,9 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J=6,8 Hz).

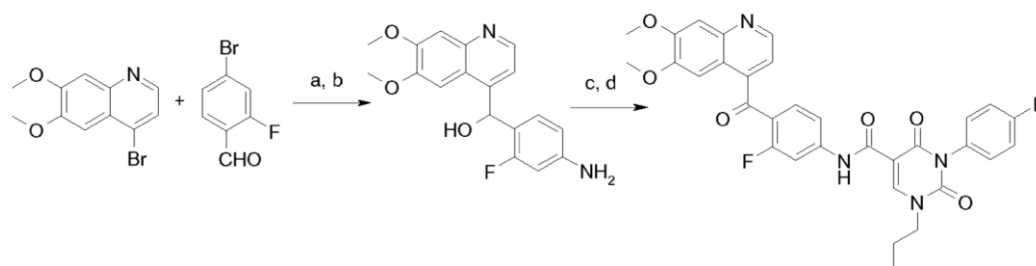
Ejemplo 102.

[0345]



3-(4-Fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-propilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-carbonilo)-3-fluoro-fenilo]-amida.

[0346]



Etapla a. Una solución de 4-bromo-6,7-dimetoxiquinolona (1,0 g, 3,73 mmol) en THF seco (20 ml) se enfrió a -78°C. A una solución de 2,5M de n-butilo-litio en hexanos (1,50 ml, 3,73 mmol) se añadió y se agitó 15 min. A una solución de 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído (0,757 g, 3,73 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota durante 5 min. Después de agitarse 30 min. a -78°C, se añadió solución de cloruro amónico saturado (1 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Después de que el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se purificó por cromatografía con 0-5% de MeOH en diclorometano para dar (4-bromo-2-fluoro-fenilo)-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-il)-metanol con un rendimiento del 52%. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,63 (d, 1H, J=4,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J=4,7 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,25 a 7,17 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapla b. El intermedio de la etapa a (0,196 g, 0,50 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadieron 1M

hexametildisilazano de litio en THF (0,55 ml, 0,55 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio (0,014 g, 5% mol) y tri-
 terc-butilo-fosfina (0,061 ml, 5% mol). El tubo sellado se calentó a 65°C 18 hr. Después de enfriarse, se añadió
 HCl concentrado a pH 1 y se agitó 1 hr. El disolvente se eliminó a vacío, se añadieron acetato de etilo y solución
 de bicarbonato de sodio saturado hasta ligeramente básico. Los orgánicos se separaron, el disolvente se eliminó
 a vacío y el residuo se purificó por cromatografía con 0-5% de MeOH en diclorometano para dar (fenilo 4-amino-
 2-fluoro)-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-il) metanona en un rendimiento del 60%. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,78 (d, 1H, J=4,7
 Hz), 7,69 (d, 1H, J=4,7 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (t, 1H, J=8,3 Hz), 6,65 (s, 1H), 6,41 (dd, 1H, J=2,2 Hz,
 J=12,1 Hz), 6,33 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,4 Hz), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (bs, 2H), 2,33 (bs, 1H). Las etapas
 c y d. 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-propilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-
 quinolina-4-carbonilo)-3-fluoro-fenilo]-amida. El intermedio de la etapa b se acopló con 3-(4-fluorofenilo)-2,4-
 dioxo-1-propilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico usando los métodos para el Ejemplo 1. El alcohol
 (0,075 g, 0,12 mmol) producto se disolvió en diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0°C. Dess-Martin periodinano
 (0,076 g, 0,18 mmol) se añadió lentamente y la solución se calentó a temperatura ambiente durante 4 h. Los
 orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico saturado y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó
 por cromatografía en columna con MeOH al 5% en diclorometano para dar 0,063 g (84%), pf 125-127°C; LCMS
 m/z=601 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ: 11,30 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,87 (dd, 1H, J=1,9 Hz,
 J=13 Hz), 7,72 (t, 1H, J=8,5 Hz), 7,56 (dd, 1H, J=1,8 Hz, J=8,7 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 5H), 7,29 (s, 1H),
 3,96 (s, 3H), 3,94 (t, 2H, J=7,4 Hz), 3,77 (s, 3H), 1,71 (q, 2H, J=7,8 Hz), 0,92 (t, 3H, J=8,3 Hz).

Síntesis de 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico

Método A.

[0347]

Etapa a. 4-(4-fluorofenilo)-5-oxo-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-éter de etilo de ácido carboxílico. Una
 mezcla de 2-oxo-éter dietílico de ácido malónico (2,5 ml, 16 mmol) y 4-fluorofenilo tiosemicarbazida (3,0 g, 16
 mmol) en etanol (60 ml, 1,000 mmol) se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura
 ambiente y el sólido separado se filtró, se lavó con etanol frío y se secó para dar 3,44 g (71%). LCMS m/z=296
 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ: 7,35 (m, 4H), 4,30 (q, 2H, J=7,1 Hz), 1,27 (t, 3H, J=7,1 Hz). Etapa b. 4-(4-fluorofenilo)-
 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-éter de etilo de ácido carboxílico. A una solución de 4-(4-
 fluorofenilo)-5-oxo-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-éter de etilo de ácido carboxilato (11 g, 37 mmol) en
 N,N-dimetilformamida (100 ml) y ácido acético (40 ml, 700 mmol) se añadió 50% aq. peróxido de hidrógeno (11
 ml, 190 mmol). La mezcla se agitó a ta 2 días, se eliminó el disolvente y el producto se recogió en acetato de
 etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Después de secarse, se evaporó el disolvente. El sólido
 obtenido se trituró con éter, se filtró y se lavó con éter frío para dar 9,85 g (95%). LCMS m/z=280 (M+1); ¹H RMN
 (DMSO) δ 13,1 (s, 1H), 7,42-7,28 (2 m, 4H), 4,29 (q, 2H, J=7,1 Hz), 1,27 (t, 3H, J=7,1 Hz).

La etapa c. 4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-éter de etilo de ácido
 carboxílico. 4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-éter de etilo de ácido carboxilato (1000
 mg, 4 mmol), yoduro de isopropilo (0,72 ml, 7,16 mmol) y carbonato de potasio (544 mg, 3,94 mmol) en N,N-
 dimetilformamida (20 ml) se calentó a 65°C durante 60 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró,
 se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y el producto se
 purificó por cromatografía flash (hexano:EtO Ac 3:1) para dar un sólido blanco (1,1 g, 96%). LCMS m/z=322
 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ: 7,41-7,31 (m, 4H), 4,86 (m, 1H), 4,31 (q, 2H, J=7,0 Hz), 0,1/31 a 0,1/26 (solapamiento t
 y d, 9H).

Etapa d. 4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro [1,2,4] ácido triazina-6-carboxílico. El ácido
 sulfúrico (10 ml, 200 mmol) se añadió cuidadosamente a una mezcla de 4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-
 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-éter de etilo de ácido carboxílico (1100 mg, 3,4 mmol) y agua (2 ml). La mezcla
 se volvió homogénea después de unos pocos minutos. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche,
 se enfrió a ta y se añadió cuidadosamente a hielo. La mezcla se saturó con NaCl sólido y se extrajo varias veces
 a partir de EtOAc (3 x). La capa de EtOAc combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio,
 y se concentró para dar el producto como espuma (100%). LCMS m/z=294 (M+1); ¹H RMN (d4 metanol) δ: 7,35-
 7,31 (2 m, 4H), 4,95 (m, 1H), 4,31 (q, 2H, J=7,0 Hz), 1,41 (d, 6H, J=6,6 Hz).

[0348] El siguiente 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro[1,2,4] triazina-6-ácidos carboxílico se sintetizaron usando el
 procedimiento anterior.

[0349] 2-Etilo-4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico. LCMS m/z=280 (M+1);
 1H RMN (Metanol-d4) δ: 7,34-7,18 (m, 4H), 4,10 (q, 2H, J=7,2 Hz), 1,38 (t, 3H, J=7,2 Hz).

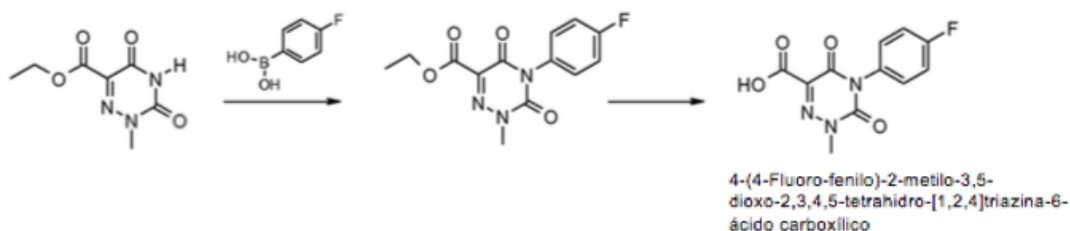
[0350] 4-(4-fluorofenilo)-2--3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico (2-hidroxietilo). Sintetizado
 a partir de 2-[2-(t-butildimetilsilanilo)etilo]-4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido
 carboxílico. LCMS m/z=296 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ: 7,41-7,36 (m, 4H), 4,9-4,1 (2 m, 3H), 3,72 (m, 2H).

[0351] Terc-4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2-(2-oxo-propilo)2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico. (a partir
 del precursor de éter, 4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2-prop-2-inilo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-éter etílico del

ácido). LCMS $m/z=308$ (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :7,46-7,32 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

[0352] 2-Ciclopropilmetilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico. LCMS $m/z=306$ (M+1).

[0353] 4-(4-Fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico. 4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-éter etílico del ácido carboxílico (300 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (7 ml) se añadió 5M NaOH (2 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter. La capa acuosa se hizo ácida con HCl a 0°C y se extrajo con EtOAc y se concentró. LCMS $m/z=274$ (M+Na); ^1H RMN (DMSO) δ 13,03 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H).



Método B

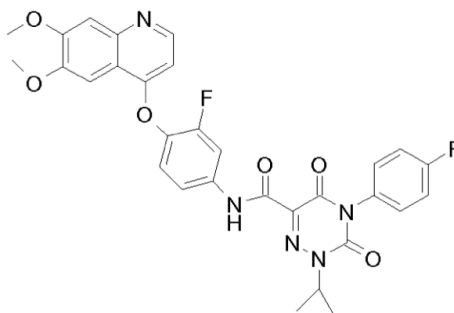
[0354]

Etapa a. 4-(4-Fluoro-fenilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-ácido carboxílico. A una mezcla de 2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-éter etílico del ácido carboxílico (220 mg, 1,1 mmol) (Yuen, K. J Org. Chem. 1962, 27, 976), 4-ácido borónico de fluorofenilo (230 mg, 1,6 mmol) y trietilamina (0,46 ml, 3,3 mmol) en cloruro de metileno (5 ml, 80 mmol) se añadió acetato de cobre (150 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó bajo argón a rt 18 h. El disolvente se eliminó y el producto se purificó por cromatografía flash (hexano:EtOAc 60:40) para producir 34 mg (10%). LCMS=294 (M+1).

Etapa b. 4-(4-Fluorofenilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazina-6-ácido carboxílico. 4-(4-Fluorofenilo)-2-metilo-3,5,1,2,4-triazina-6-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-éter etílico del ácido carboxílico (30 mg, 0,1 mmol) se disolvió en THF-MeOH (1:1, 2 ml) y se añadió 1M de hidróxido de litio (0,102 ml, 0,102 mmol). Después de agitarse a ta durante una noche, la solución se concentró, se disolvió en 1N Na_2CO_3 y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se filtró y se acidificó con 5N HCl y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para dar un sólido blanco (30 mg, 100%). LCMS $m/z=266$ (M+1); ^1H RMN (d_4 metanol):7,55-7,52 (m, 2H), 7,7 a 7,3 (m, 2H), 3,52 (s, 3H).

Ejemplo 103.

[0355]



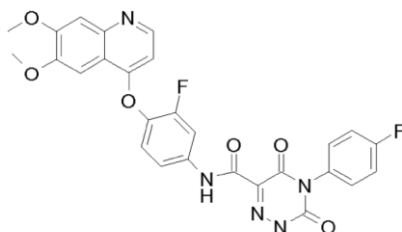
[0356] 4-(4-Fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. Una mezcla de 4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico (500 mg, 2 mmol), 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilamina (535 mg, 1,70 mmol), N,N,N',N'-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il) hexafluorofosfato de uronio (639 mg, 1,68 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (279 μL , 1,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada NaHCO_3 de agua y salmuera. Después de secarse sobre sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía en gel de

sílice ISCO (gradiente de hexano:EtOAc 1:4) para dar 835 mg (83%), que se trituró con éter y se secó. $\text{pf}=225\text{--}226^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=590$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,87 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, $J=5,2$ Hz), 7,97 (dd, 1H, $J=12,6$, 2,2 Hz), 7,59-7,36 (m, 8H), 6,50 (d, 1H, $J=4,9$ Hz), 4,90 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,32 (s, 3H), 1,38 (d, 6H, $J=6,6$ Hz).

5 **[0357]** Los siguientes ejemplos se sintetizaron utilizando el método para el Ejemplo 103.

Ejemplo 104.

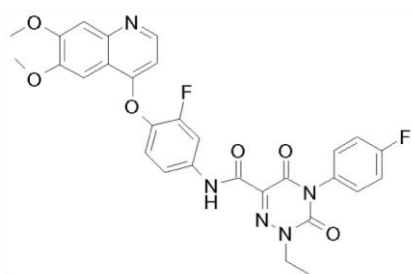
[0358]



25 **[0359]** 4-(4-Fluorofenilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA. El producto se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson) y las fracciones que muestran el producto se concentraron como la sal TFA para dar un sólido de color blanquecino. LCMS $m/z=562$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,98 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, $J=6,1$ Hz), 8,02 (dd, 1H, $J=12,7$, 2,3 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,67- 7,56 (2 m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 6,88 (d, 1H, $J=5,5$ Hz), 4,02 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

Ejemplo 105.

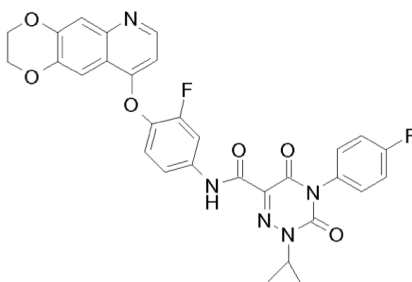
[0360]



45 **[0361]** 2-Etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA. Sólido blanquecino, LCMS $m/z=576$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,99 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, $J=6,2$ Hz), 8,03 (dd, 1H, $J=12,7$, 2,3 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,45-7,32 (2 m, 4H), 6,93 (d, 1H, $J=6,1$ Hz), 4,08 (q, 2H, $J=7,1$ Hz), 4,03 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J=7,1$ Hz).

Ejemplo 106.

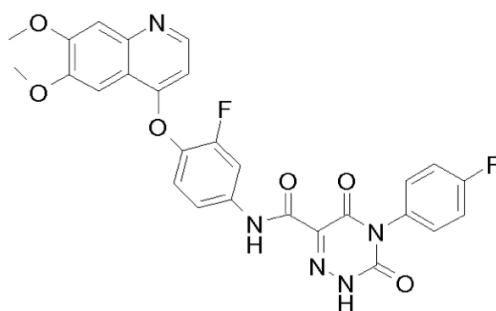
[0362]



[0363] 4-(4-Fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-ácido 6-ácido carboxílico [4-(2,3-dihidroxi-[1,4]dioxino[2,3-g]quinolina-9-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida sal TFA. Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,3-dihidro [1,4] dioxino [2,3-g] quinolina-9-iloxi)-3-fluorofenilamina; clorhidrato (sintetizado usando el procedimiento por ejemplo 111 etapa a; LCMS m/z=313 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :8,85 (d, 1H, J=6,5 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,26 (t, 1H, J=8,9 Hz), 6,88 (dd, 1H, J=6,6, 0,8 Hz), 6,78 (dd, 1H, J=8,6, 1,9 Hz), 6,67 (br d, 1H, J=8,6 Hz), 4,52 (m, 4H)) y 4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico usando el procedimiento para el ejemplo 103 para dar un sólido de color blanquecino, CLMS m/z=588 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :10,94 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J=6,0 Hz), 8,02 (dd, 1H, J=12,6, 2,3 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,63- 7,53 (s 2m y, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 4H), 6,81 (d, 1H, J=5,9 Hz), 4,90 (q, 1H, J=6,6 Hz), 4,48 (m, 4H), 1,38 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Ejemplo 107.

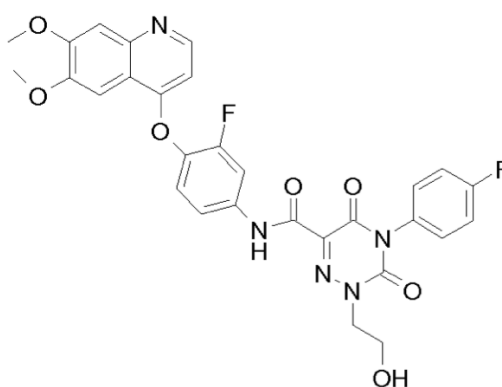
[0364]



[0365] 4-(4-fluoro-fenilo) [1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico -3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[4-(6,7- dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA. Sólido de color blanquecino, LCMS m/z=548 (M+1); ^1H RMN DMSO δ :13,30 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, J=6,0 Hz), 8,02 (dd, 1H, J=12,7, 2,3 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,65 (m, 1H) 7,56 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,46-7,31 (2 m, 4H), 6,83 (d, 1H, J=6,3 Hz), 4,01 (s, 6H).

Ejemplo 108.

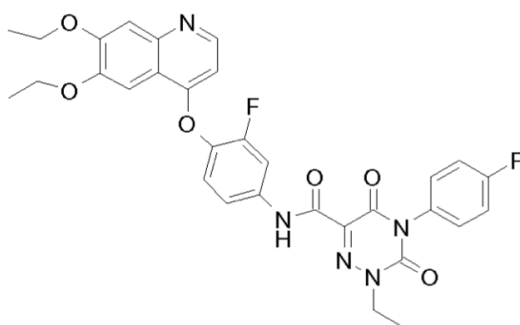
[0366]



[0367] 4-(4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxi-etilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. Sal de TFA sólido blanquecino; LCMS m/z=592 (M+1); ^1H RMN DMSO δ :10,96 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J=6,2 Hz), 8,02 (dd, 1H, J=12,6, 2,4 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,41-7,39 (m y s, 4H), 6,89 (d, 1H, J=5,4 Hz), 4,11 (m, 2H), 4,02 (2s, 6H), 3,77 (m, 2H).

Ejemplo 109.

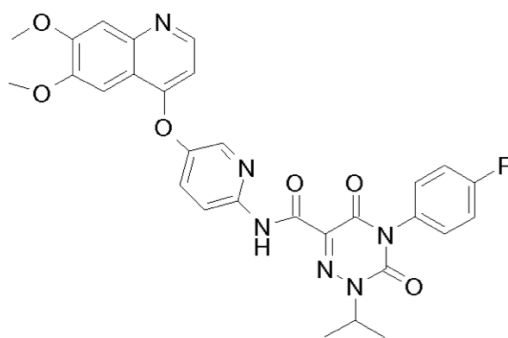
[0368]



[0369] 2-Etilo-4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro[1,2,4]triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-diethoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. Sal de TFA sólido blanquecino; LCMS $m/z=604$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,98 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, $J=6,2$ Hz), 8,03 (dd₁H, $J=12,6$, 2,2 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 4H), 6,89 (d, 1H, $J=5,0$ Hz), 4,29 (m, 4H), 4,09 (q, 2H, $J=7,1$ Hz) 1,45 (tripletes superpuestos, 6H), 1,35 (t, 3H, $J=7,1$ Hz).

Ejemplo 110.

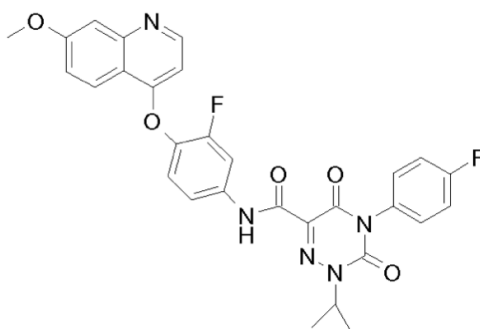
[0370]



[0371] 4-(4-Fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [5-(6,7-dimetiloxi-quinolína-4-iloxi) piridina-2-il]-amida sal di-TFA. Sólido de color blanquecino, LCMS $m/z=573$ ($M+1$); ^1H RMN DMSO) δ :11,29 (s, 1H), 8,75 (d, ^1H , $J=6,2$ Hz), 8,50 (d, 1H, $J=2,8$ Hz), 8,42 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H, $J=9$, 2,9 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 4H), 6,93 (d, 1H, $J=6,1$ Hz), 4,91 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,6$ Hz).

Ejemplo 111.

[0372]



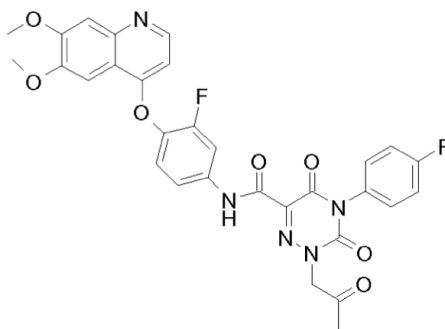
3-Fluoro-4-(7-metoxi-quinolína-4-iloxi)feniloamina; clorhidrato.

[0373]

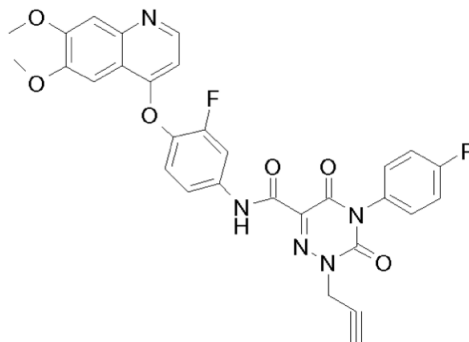
Etapa a. Una mezcla de 4-cloro-7-metoxiquinolina (1,0 g mg, 5 mmol), (3-fluoro-4-hidroxifenilo) éter de t-butilo de ácido carbámico (1,88 mg, 8,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,010 mg, 8,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se agitó a 145°C durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta, se eliminó el disolvente y el residuo se recogió en DCM y se lavó con agua y salmuera. Después de secarse, se evaporó el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAC 1:1) para dar un sólido blanco; LCMS=385 (M+1).

Etapa b. El intermedio de la etapa-a se trató con 4M HCl en dioxano (4 ml, 50 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró y la mezcla se trituró con éter y se secó a 368 mg (20%, dos etapas) de 3-fluoro-4-(7-metoxi-quinolina-4-iloxi)feniloamina; clorhidrato. LCMS m/z=285 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:8,98 (d, 1H, J=6,6 Hz), 8,50 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,78 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,42 (t, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,04-6,84 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

La etapa c. 4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [3-fluoro-4-(7-metoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida sal TFA. este compuesto se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(7-metoxiquinolina-4-iloxi)feniloamina y 4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 103 para dar un sólido blanco, LCMS m/z=560 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,98 (s, 1H), 8,88 (d, 1H, J=6,1 Hz), 8,43 (d, 1H, J=9,8 Hz), 8,04 (dd, 1H, J=12,6, 2,2 Hz), 7,63-7,34 (m, 8H), 6,88 (d, 1H, J=6,0 Hz), 4,90 (m, 1H), 1,38 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Ejemplo 112.**[0374]**

[0375] 4-(4-Fluorofenilo)-3,5-dioxo-2-(2-oxo-propilo)-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. Sal de TFA sólido blanquecino, LCMS m/z=604 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,04 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, J=6,3 Hz), 8,02 (dd₁H, J=11,5, 2,1 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 4H), 6,94 (d, 1H, J=6,2 Hz), 4,02 (2s, 6H), 2,25 (s, 3H).

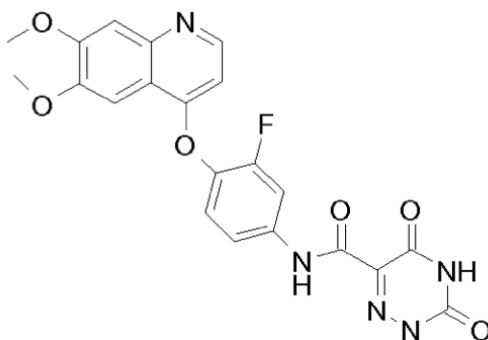
Ejemplo 113.**[0376]**

[0377] 4-(4-Fluorofenilo)-3,5-dioxo-2-prop-2-ino-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida sal TFA. Una mezcla del ejemplo 107 (25 mg, 0,046 mmol), bromuro de propargilo (10 uL, 0,1 mmol), y carbonato de potasio (10 mg, 0,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó

a rt 18 h. La mezcla se filtró, se eliminó el disolvente y el producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar un sólido blanquecino (7 mg, 30%) de color blanquecino LCMS $m/z=586$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,99 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, $J=6,1$ Hz), 8,0 (dd, 1H, $J=2,3, 12,7$ Hz), 7,68 (s, 1H), 7,65- 7,58 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,37-7,35 (m, 4H), 6,84 (d, 1H, $J=5,8$ Hz), 4,88 (d, 2H, $J=2,3$ Hz), 4,01 (2s, 6H), 3,53 (s, 3H).

Ejemplo 114.

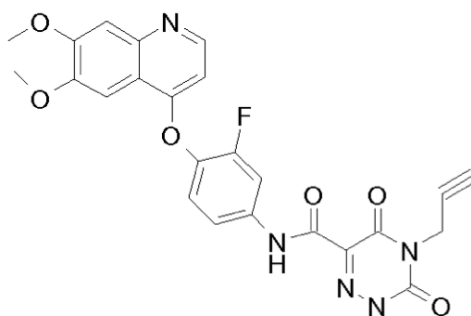
[0378]



[0379] 2-Metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. Sal de TFA. Una mezcla de 2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico (500 mg, 3 mmol) (Yuen, K. J Org. Chem. 1962, 27, 976), 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilamina (0,80 g, 2,54 mmol) y N,N,N',N'-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il) hexafluorofosfato de uronio (1,06 g, 2,80 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,33 ml, 7,64 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a rt 18 h. El disolvente se eliminó y el residuo se trituroó con DCM recogido y secado. Rendimiento-cuantitativo, LCMS $m/z=468$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :12,69 (br s, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,77 (d, 1H, $J=6,2$ Hz), 8,01 (dd, 1H, $J=2,2, 11,4$ Hz), 7,72 (s, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, $J=5,6$ Hz), 4,03 (2s, 6H), 3,58 (s, 3H).

Ejemplo 115.

[0380]

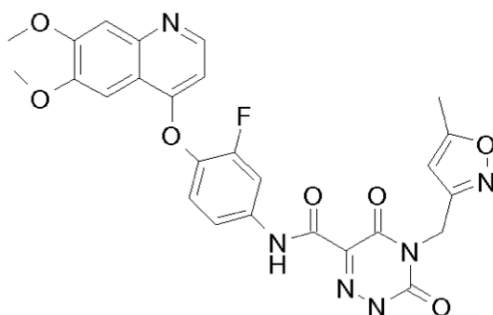


[0381] 2-Metilo-3,5-dioxo-4-prop-2-inilo 2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. Sal de TFA A mezcla del ejemplo 114 (100 mg, 0,2 mmol), bromuro de propargilo (60 μL , 0,7 mmol), y carbonato de potasio (44,4 mg, 0,321 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a rt 18 h. La mezcla se filtró y se eliminó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar un sólido blanquecino (36 mg, 30%) de color blanquecino LCMS $m/z=506$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,98 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, $J=6,2$ Hz), 8,00 (dd, 1H, $J=2,3, 12,5$ Hz), 7,72 (s, 1H), 7,66- 7,58 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, $J=6,1$ Hz), 4,61 (d, 2H, $J=2,4$ Hz), 4,03 (2s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,29 (t, 1H, $J=2,4$ Hz).

[0382] Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir del Ejemplo 114 siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 115.

Ejemplo 116.

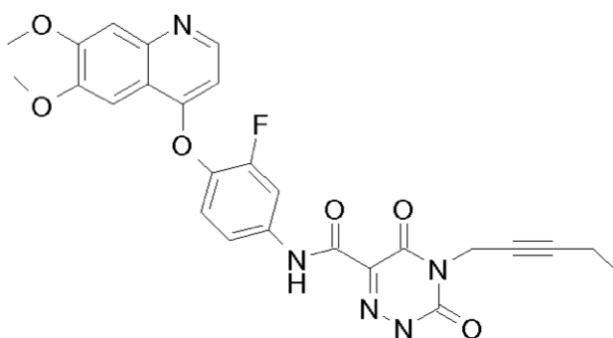
[0383]



[0384] 2-Metilo-4-(5-metilo-isoxazol-3-ilmetilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. Sal de TFA. Sólido blanquecino; LCMS $m/z=563$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,99 (s, 1H), 8,76 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,0 (dd, 1H, $J=2,2, 12,6$ Hz), 7,71 (s, 1H), 7,66- 7,53 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, $J=6,0$ Hz), 6,27 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,02 (2 x s, 6H), 3,66 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 117.

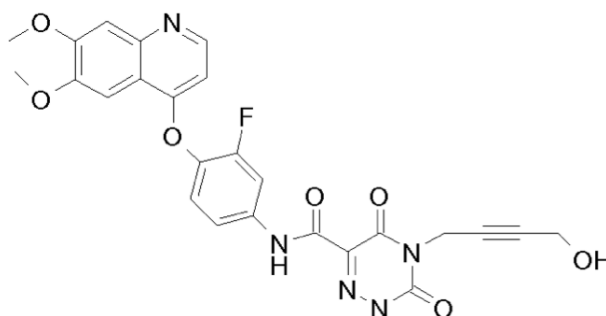
[0385]



[0386] 2-metilo-3,5-dioxo-4-pent-2-inilo-2, 3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico, [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. Sal de TFA. Sólido amarillento. LCMS $m/z=534$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,98 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, $J=6,2$ Hz), 8,00 (dd, 1H, $J=2,3, 12,5$ Hz), 7,71 (s, 1H), 7,66- 7,57 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, $J=6,0$ Hz), 4,56 (s, 2H), 4,02 (2s, 6H), 3,65 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,04 (t, 3H, $J=7,5$ Hz).

Ejemplo 118.

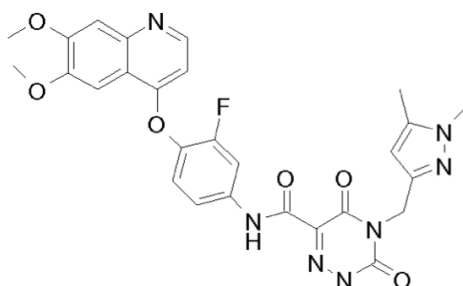
[0387]



[0388] 4-(4-Hidroxi)-but-2-inilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. Sal de TFA sólido blanquecino; LCMS m/z=536 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,98 (s, 1H), 8,74 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, 1H, J=2,1, 12,7 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,65- 7,54 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J=5,9 Hz), 4,65 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,02 (2 x s, 6H), 3,65 (s, 2H).

Ejemplo 119.

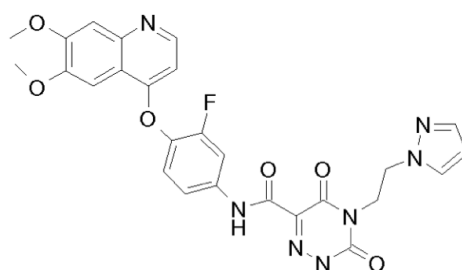
[0389]



[0390] 4-(1,5-dimetilo-1H-pirazol-3-ilmetilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. Sal de TFA sólido blanquecino; LCMS m/z=576 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,00 (s, 1H), 8,81 (d, 1H, J=6,3 Hz), 8,01 (d, 1H, 11,2 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,65-7,59 (s, m, 3H), 6,96 (d, 1H, J=5,9 Hz), 6,02 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,04 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 13,30 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, J=6,0 Hz), 8,02 (dd, 1H, J=12,7, 2,3 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,46-7,31 (2 m, 4H), 6,83 (d, 1H, J=6,3 Hz), 4,01 (s, 6H)

Ejemplo 120.

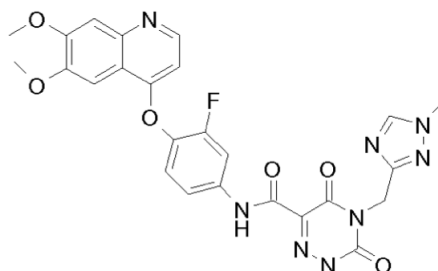
[0391]



[0392] 2-Metilo-3,5-dioxo-4-(2-pirazol-1-il-etilo)2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida. Sal de TFA sólido blanquecino. LCMS m/z=562 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,98 (s, 1H), 8,77 (d, 1H, J=6,0 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,2, 12,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,72 (s, 2H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J=1,4 Hz), 6,90 (d, 1H, J=6,0 Hz), 6,22 (d, 1H, J=1,9 Hz), 4,39 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,03 (2s, 6H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 121.

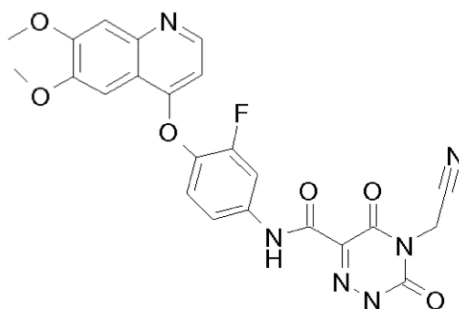
[0393]



[0394] 2-Metilo-4-(1-metilo-1H-[1,2,4] triazol-3-ilmetilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA sólido blanquecino; LCMS m/z=563 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,06 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, J=6,3 Hz), 8,39 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, J=2,3, 12,5 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J=6,2 Hz), 5,06 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Ejemplo 122.

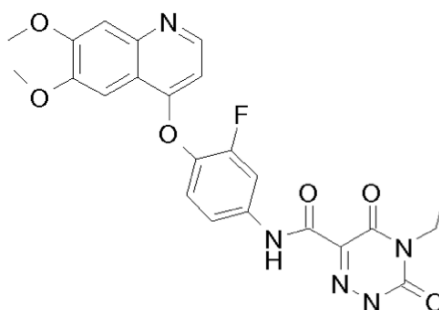
[0395]



[0396] 4-Cianometilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. Sal de TFA; LCMS m/z=507 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:10,95 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J=6,2 Hz), 7,81 (dd, 1H, J=2,2, 12,6 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,68- 7,58 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Ejemplo 123.

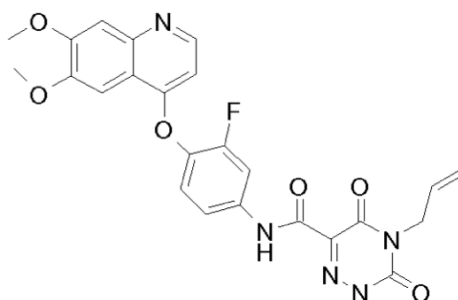
[0397]



[0398] 4-Etilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA. LCMS m/z=496 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:11,03 ((s, 1H), 8,78 (d, 1H, J=6,2 Hz), 8,04 (dd, 1H, J=2,2, 12,6 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,67 -7,58 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J=6,2 Hz), 4,03 (s, 6H), 3,89 (q, 2H, J=7,1 Hz), 3,64 (s, 3H), 1,18 (t, 3H, J=7,1 Hz).

Ejemplo 124.

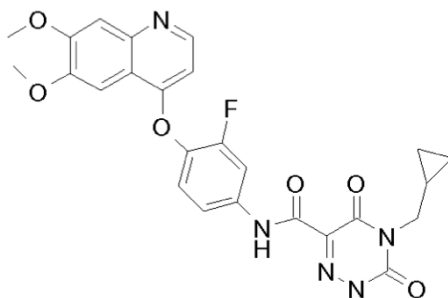
[0399]



[0400] 4-Alilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA. LCMS m/z=508 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,00 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J=6,2 Hz), 8,02 (dd, 1H, J=2,0, 12,6 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J=6,0 Hz), 5,84 (m, 1H), 5,23 (ddd, 2H, J=25,8, 7,2 y 1,4 Hz), 4,46 (d, 1H, J=4,3 Hz), 4,03 (2s, 6H), 3,65 (s, 3H).

Ejemplo 125.

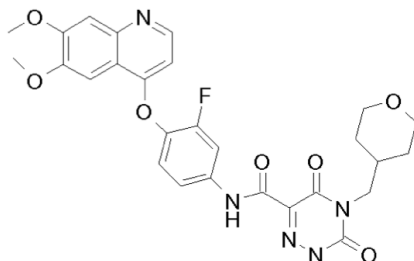
[0401]



[0402] 4-Ciclopropilmetilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA. LCMS m/z=522 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,01 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J=6,1 Hz), 8,01 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J=6,0 Hz), 4,02 (2s, 6H), 3,92 (m, 1H), 3,75 (d, 1H, J=7,0 Hz), 3,64 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,49 (m, 1H), 0,38 (m, 1H).

Ejemplo 126.

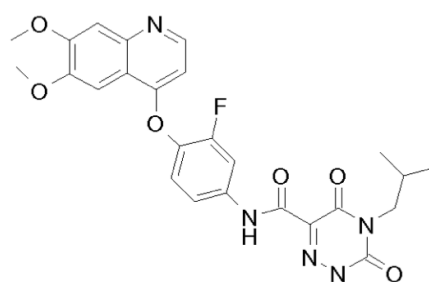
[0403]



[0404] 2-Metilo-3,5-dioxo-4-(tetrahidro-pirano-4-ilmetilo)-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA. LCMS m/z=566 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :10,99 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J=6,1 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=12,6, 2,3 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J=6,1 Hz), 4,02 (2s, 6H), 3,84 (m, 2H), 3,76 (d, 2H, J=7,0 Hz), 3,64 (s, 3H), 3,24 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 127.

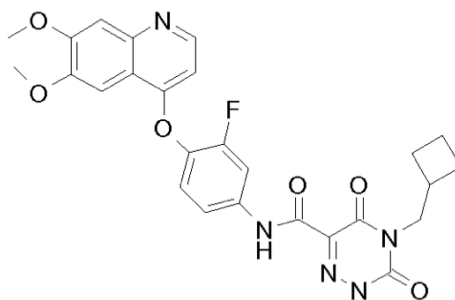
[0405]



[0406] 4-Isobutilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA. LCMS m/z=524 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,02 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J=6,2 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,3, 12,6 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,66- 7,57 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J=5,9 Hz), 4,03 (2s, 6H), 3,70 (d, 2H, J=7,3 Hz), 3,64 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 0,90 (d, 6H, J=6,7 Hz).

Ejemplo 128.

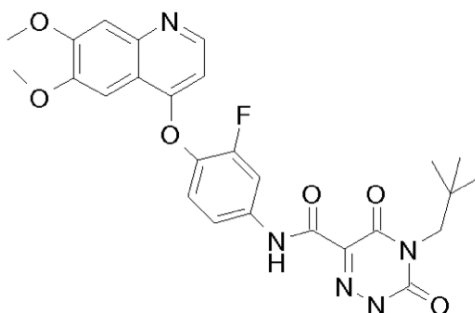
[0407]



[0408] 4-Ciclobutilmetilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida. Sal de TFA. LCMS m/z=536 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,02 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, J=6,3 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,2, 12,4 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,69- 7,58 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J=6,2 Hz), 4,03 (s, 6H), 3,92 (d, 2H, J=7,0 Hz), 3,63 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,81 (m, 4H).

Ejemplo 129.

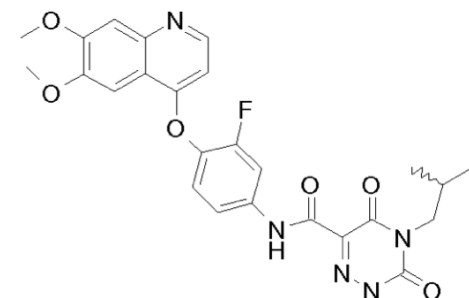
[0409]



[0410] 4-(2,2-Dimetilpropilo), 5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico-2-metilo-3 [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida sal TFA. LCMS m/z=538 (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,0 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J=6,0 Hz), 7,99 (dd, 1H, J=2,2, 12,5 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,63- 7,55 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J=5,8 Hz), 4,01 (2s, 6H), 3,63 (s, 3H), 0,94 (s, 9H).

Ejemplo 130.

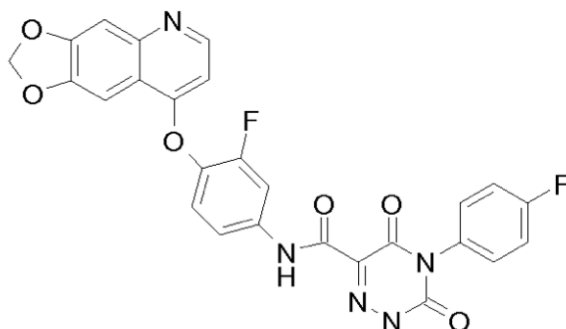
[0411]



[0412] $\pm$ 2-Metilo-4-(2-metilo-butilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA. LCMS $m/z=538$ (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,01 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J=6,2 Hz), 8,01 (dd, 1H, J=2,2, 12,6 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,66- 7,57 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J=6,1 Hz), 4,03 (2s, 6H), 3,76 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 0,87 (m, 6H).

Ejemplo 131.

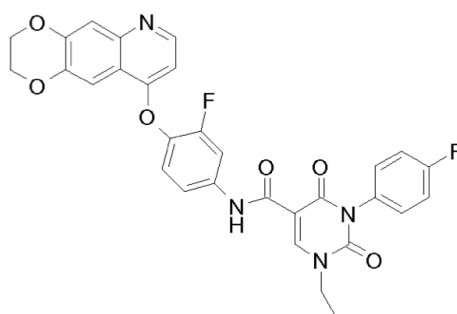
[0413]



[0414] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(1,3-dioxolo [4,5-g] quinolina-8-iloxi)-3-fluoro-fenilo amida], sal de TFA. Este compuesto se sintetizó a partir de 3-(4-fluorofenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico y 4-(1,3-dioxolo [4,5-g] quinolina-8-iloxi)-3-fluoro-clorhidrato de fenilamina (LCMS $m/z=299$ (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :8,80 (d, 1H, J=6,6 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,31 (t, 1H, J=8,9 Hz), 6,94 (dd, 1H, J=6,6, 0,8 Hz), 6,87 (dd, 1H, J=12,6, 2,2 Hz), 6,76 (d, 1H, J=12,6, 2,1 Hz), 6,43 (s, 2H); sintetizado usando el procedimiento del ejemplo 111 etapas a-b)) usando el procedimiento para ejemplos 103. LCMS $m/z=545$ (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,08 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J=6,0 Hz), 8,43 (d, 1H, J=9,8 Hz), 8,05 (dd, 1H, J=12,8, 2,4 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,68-7,52 (2 m, y como, 3H), 7,48-7,31 (m, 4H), 6,84 (d, 1H, J=5,9 Hz), 6,36 (s, 2H), 3,54 (s, 3H).

Ejemplo 132.

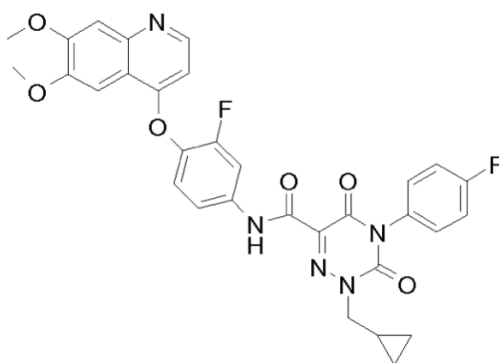
[0415]



[0416] 1-Etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-g] quinolina-9-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA. Este compuesto se sintetizó a partir de 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico y 4-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinolina-9-iloxi)-3-fluorofenilamina utilizando el procedimiento para los ejemplos 103. LCMS $m/z=545$ (M+1); ^1H RMN (DMSO) δ :11,09 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, J=6,2 Hz), 8,43 (d, 1H, J=9,8 Hz), 8,07 (dd, 1H, J=12,8, 2,2 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,62-7,50 (2mandas, 3H), 7,44-7,32 (2 m, 4H), 6,85 (d, 1H, J=6,1 Hz), 4,49 (m, 4H), 4,02 (q, 2H, J=7,0 Hz), 1,30 (t, 3H, J=7,0 Hz).

Ejemplo 133.

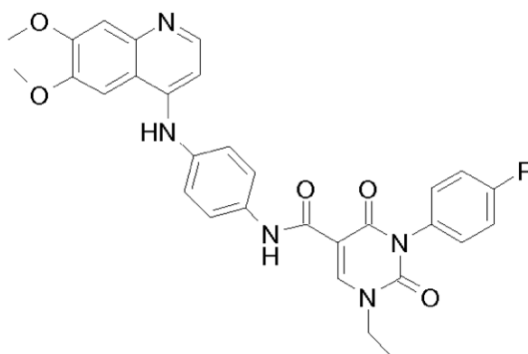
[0417]



[0418] 2-Ciclopropilmetilo-4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida sal TFA. Este compuesto se sintetizó a partir de 1-ciclopropilmetilo-3-(4-fluorofenilo)2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico y 4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilamina usando el procedimiento del ejemplo 103. LCMS $m/z=602$ ($M+1$); 1H RMN (DMSO) δ :10,98 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, $J=5,9$ Hz), 8,02 (dd, 1H, $J=12,6, 2,2$ Hz), 7,69 (s, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,45-7,36 (m y s, 4H), 7,27 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, $J=5,1$ Hz), 5,12 (m, 1H), 4,02 (m y 2s, 7H), 2,49 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 134.

[0419]

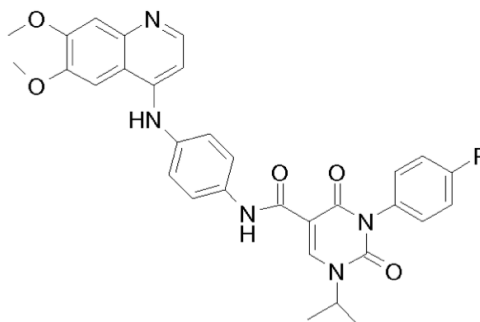


Etapa a. 4-Cloro-6,7-dimetoxiquinolína (0,40 g, 1,79 mmol, p-nitroanilina (0,414 g, 2,68 mmol) y p-ácido toluenosulfónico (0,154 g, 0,894 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (5 ml) se calentaron a 120°C durante 8h. La mezcla se enfrió a ta, se trituró con éter y se filtró para dar (6,7-dimetoxiquinolína-4-il)-(4-nitrofenilo) amina (0,43 g, 73%). LCMS $m/z=326$ ($M+1$); 1H RMN (DMSO) δ :14,37 (s, 1H), 10,72 (s, 1H) 8,54 (d, 1H, $J=6,80$ Hz), 8,39 (d, 2H, $J=9,08$ Hz), 8,05 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, $J=9,09$ Hz), 7,47 (d, 1H, 8,13 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, $J=6,85$), 7,10 (d, 1H, $J=7,84$), 4,02 (d, 7H, $J=5,48$), 2,28, (s, 1H).

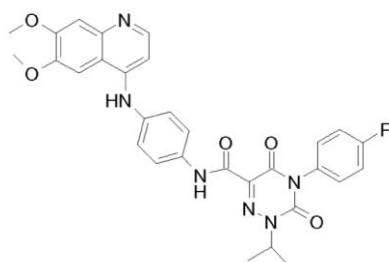
Etapa b. N-(6,7-dimetoxiquinolína-4-il)-benceno-1,4-diamina. (6,7-Dimetoxiquinolína-4-il)-(4-nitrofenilo)amina (0,425 g, 1,31 mmol), hidróxido de paladio (0,0844 g, 0,601 mmol) y carbonato de potasio (0,542 g, 3,92 mmol) en metanol (106 ml) se hidrogenizaron en un aparato Parr a 40 psi durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por HPLC prep. para dar N-(6,7-dimetoxiquinolína-4-il)-benceno-1,4-diamina (0,13 g, 33%). LCMS $m/z=296$ ($M+1$).

Etapa c. 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-ilamino)-fenilo]-amida.

1-Etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico (0,104 g, 0,372 mmol), y N,N,N',N'-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-il)hexafluorofosfato de uranio (0,154 g, 0,406 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,425 mL, 2,44 mmol). Después de 15 min N-(6,7-dimetoxiquinolína-4-il)-benceno-1,4-diamina (0,10 g, 0,34 mmol) se añadió y se agitó a rt durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener un producto bruto que se purificó por HPLC prep. para dar un sólido marrón (0,58 g, 31%). $pf=178-181^\circ C$ ($CHCl_3$, MeOH, éter y hexano); LCMS $m/z=556$ ($M+H$); 1H RMN (DMSO- d_6) δ :10,85 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, $J=6,3$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,65 (s, 2H), 7,45-7,29 (m, 7H), 7,23 (s, 1H), 6,74 (d, 1H, $J=5,3$ Hz), 4,01 (d, 2H, $J=7,1$ Hz), 3,91 (d, 7H, $J=10,6$), 1,30 (t, 3H, $J=7,1$).

Ejemplo 135.**[0420]**

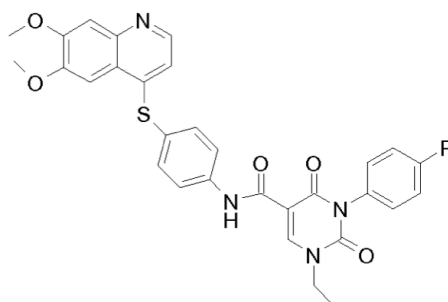
[0421] 3-(4-Fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-il)-benceno-1,4-diamina y 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico el método para el ejemplo 134. pf=190-193°C; LCMS m/z=570 (M+1); ^1H RMN (DMSO- d_6) δ :10,85 (s, 1H), 8,65 (bs, 2H), 8,26 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,71 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,27-7,47 (m, 7H), 7,23 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J=5,3 Hz), 4,72-4,84 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,42 (d, 7H, J=6,8 Hz).

Ejemplo 136.**[0422]**

[0423] 4-(4-Fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-il)-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando N-(6,7-dimetoxiquinolína-4-il)-benceno-1,4-diamina y 4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4, 5-tetrahidro[1,2,4]triazina-6-ácido carboxílico por el método por ejemplo 134. pf=152-155°C; LCMS m/z=571 (M+1); ^1H RMN (DMSO- d_6) δ :8,67 (s, 1H), 7,68 (d, 2H, J=8,87 Hz), 7,54 (d, 2H, J=8,68 Hz), 7,20-7,34 (m, 12H), 7,10 (bs, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,60 (d, 2H, J=8,6 Hz), 4,04 (d, 7H, J=2,2 Hz), 3,79 (bs, 2H), 1,21 (t, 1H, J=7,0 Hz), 0,81-0,91 (m, 1H).

Ejemplo 137.**[0424]**

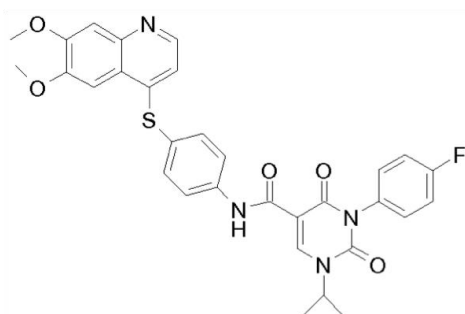
Etapa a. 4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolilo)sulfanilo]anilina. 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolína (0,40 g, 1,79 mmol) y 4-aminotiofenol (0,379 g, 2,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a ta durante 8 h. El producto se extrajo con carbonato de calcio, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 y se recrystalizó con éter y hexanos, y se filtró para producir 4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolilo)sulfanilo] anilina (0,49 g, 88%) como un amarillo sólido. pf=235-238°C LCMS m/z=313 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3) δ :8,58 (d, 1H, J=6,41Hz), 7,51 (s, 1H), 7,46 (s, ^1H), 7,31 (d, 2H, J=8,7 Hz), 6,81 (d, 1H, J=6,1 Hz), 6,77 (d, 2H, J=8,6 Hz), 4,03 (d, 7H, J=5,6 Hz).



Etapa b. 1-Etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-ilsulfanilo)-fenilo]-amida. 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5 2,4-dioxo-carboxílico y 4-feniloamina (6,7-dimetoxiquinolona-4-ilsulfanilo) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo 134 para producir 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-ilsulfanilo)-fenilo]-amida como un sólido blanco, $pf=241-244^{\circ}C$; LCMS $m/z=573$ (M+1); 1H RMN (DMSO- d_6) δ :11,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,84 (d, 2H, J=8,72 Hz), 7,58 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,30-7,44 (m, 6H), 6,64 (d, 1H, J=4,9 Hz), 4,01 (q, 2H, J=7,05 Hz), 3,96 (q, 7H, J=6,4 Hz), 1,29 (t, 3H, J=7, 1H Hz).

Ejemplo 138.

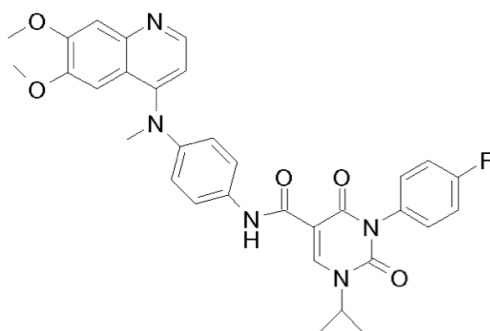
[0425]



[0426] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(quinolona 6,7-dimetoxi--4-ilsulfanilo)-fenilo]-amida. Este compuesto fue sintetizado utilizando el procedimiento de ejemplo 134 para dar un sólido de color canela claro. $pf=236-239^{\circ}C$; LCMS $m/z=587$ (M+1); 1H RMN (DMSO- d_6) δ :11,04 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,84 (d, 2H, J=8,78 Hz), 7,58 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,30-7,47 (m, 7H), 6,71 (d, 2H, J=4,9 Hz), 4,72-4,81 (m, 1H), 3,92 (d, 7H, J=7,1 Hz), 1,42 (d, 7H, J=6,8).

Ejemplo 139.

[0427]



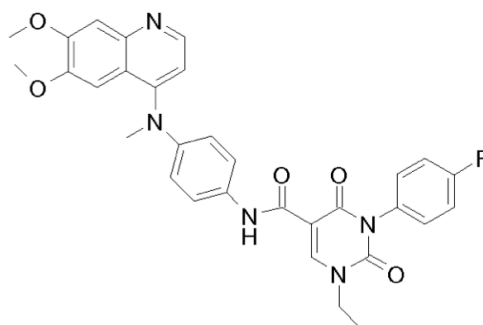
Etapa a. 4-Cloro-6,7-dimetoxiquinolina (0,50 g, 2,24 mmol), N-metilo (4-nitrofenilo) amina; (0,564 g, 3,35 mmol) y p-ácido toluenosulfónico (0,192 g, 1,12 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (6,56 ml, 67,1 mmol) se calentaron a 120°C durante 8 h. La reacción se enfrió a ta, se trituró con éter y se filtró para dar (6,7-dimetoxiquinolina-4-il)metilo (4-nitrofenilo) amina (0,40 g, 40%). LCMS m/z=340 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ:8,80 (d, 1H, J=4,8 Hz), 8,10 (d, 2H, J=9,4 Hz), 7,5 (bs, 1H), 7,16 (d, 1H, J=4,8), 6,84 (s, 1H), 6,64 (d, 2H, J=9,4 Hz), 4,05 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (s, 3H).

Etapa b. (6,7-dimetoxiquinolina-4-il)metilo-amina (4-nitrofenilo) (0,30 g, 0,88 mmol), carbonato de potasio (1,3 g, 9,4 mmol) e hidróxido de paladio (1,00 g, 7,12 mmol) se hidrogenó en una mezcla de etanol (32 ml, 540 mmol), N,N-dimetilformamida (5 ml, 60 mmol) y cloruro de metileno (19 ml, 290 mmol) a 40 psi durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con solución de carbonato de calcio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un producto bruto. Este material se purificó por HPLC prep. para producir [N-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-il)-N-metilo-benceno-1,4-diamina (0,180 g, 66%). LCMS m/z=310 (M+1).

Etapa c. 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico {4-[(6,7-dimetoxiquinolina-4-il)-metilo-amino]-fenilo}-amida. Este compuesto se sintetizó usando 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico y N-(6,7-dimetoxiquinolina-4-il)-N-metilo-benceno-1,4-diamina por el método descrito para el ejemplo 134. pf=224-227°C; LCMS m/z=584 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ:10,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J=5,0 Hz), 7,51 (d, 2H, J=9,0 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J=5,8 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,86 (d, 2H, J=9,0 Hz), 4,90-5,00 (m, 1H), 4,00 (t, 3H), 3,63 (t, 3H), 3,44 (t, 3H).

Ejemplo 140.

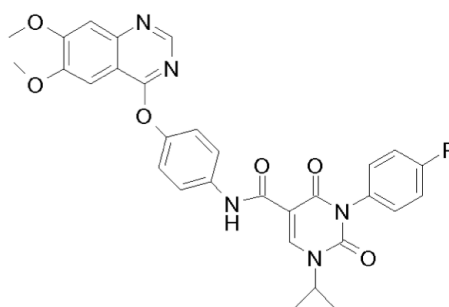
[0428]



[0429] 1-Etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico {4-[(6,7-dimetoxi-quinolina-4-il)-metilamino]-fenilo}-amida. Este compuesto se sintetizó usando 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico y N-(6,7-dimetoxiquinolina-4-il)-N-metilo-benceno-1,4-diamina por el método descrito para el ejemplo 134. pf=199-202°C; LCMS m/z=570 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ:10,62 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J=5,0 Hz), 8,60 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, J=9,0 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J=5,3 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,86 (d, 2H J=8,9 Hz), 4,01 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,44 (s, 3H).

Ejemplo 141.

[0430]



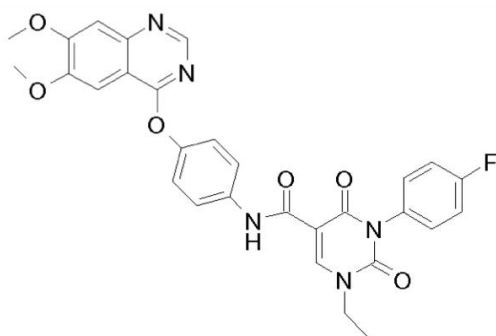
Etapa a. 4-(6,7-Dimetoxi-quinazolina-4-iloxi)feniloamina. 4-Cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (0,500 g, 2,22 mmol), 4-aminofenol (0,291 g, 2,67 mmol), 2-butanona (4,01 ml, 44,5 mmol), Solución de hidróxido de sodio 2N (1,00 ml, 0,213 mmol), y bromuro de tetra-N-butilamonio (0,308 g, 0,957 mmol) se combinaron y se calentaron a reflujo

(80°C) durante 15 min. La reacción se enfrió a ta. Se añadió DCM y se lavó con solución de carbonato de calcio y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un producto bruto. El sólido se trituró con éter dietílico y hexanos para producir 4-feniloamina (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) (0,52 g, 78%). LCMS m/z=298 (M+1).

Etapa b. 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetilo oxi-quinazolina 4-iloxi)-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-feniloamina (6,7-dimetoxiquinazolina-4-iloxi) y 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico por el procedimiento por ejemplo 134. pf=238-241°C; LCMS m/z=572 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ:10,86 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, J=9,0 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,90-5,03 (m, 1H), 4,06 (t, 7H, J=20 Hz).

Ejemplo 142.

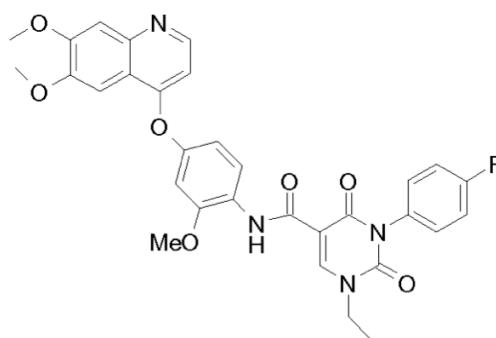
[0431]



[0432] 1-Etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-iloxi)-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 1-etilo-3-(4-fluorofenilo) 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico y 4-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-iloxi)feniloamina por el procedimiento por ejemplo 134. pf=238-241°C; LCMS m/z=558 (M+H); ¹H RMN (CDCl₃):δ 10,82 (s, 1H), 8,63 (d, 2H J=6,5 Hz), 7,76 (d, 2H, J=9,0 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, J=8,9 Hz), 4,07 (s, 7H), 4,03 (q, 3H, J=7,2 Hz), 1,59 (s, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,46 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,20 (t, 1H, J=7,0 Hz), 1,03 (t, 1H, J=7,0 Hz).

Ejemplo 143.

[0433]



Etapa a. Una solución de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolona (0,4 g, 2 mmol), 3-metoxi-4-nitrofenol (0,30 g, 1,8 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (0,011 g, 0,089 mmol) en clorobenceno (5 ml) se agitó a 140°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente el sólido que se formó se filtró y se secó para dar el producto puro 0,48 g (75%), MS:357 (M+H).

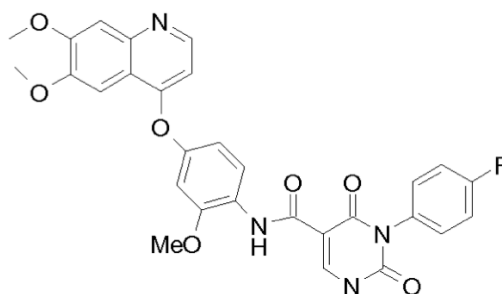
Etapa b. 6,7-Dimetoxi-4-(3-metoxi-4-nitrofenoxi) quinolina se hidrogenó en EtOH/DMF usando 10% de Pd/C a 40 psi para producir 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-2 metoxi-fenilamina. LCMS m/z=327 (M+1); ¹H RMN (DMSO) δ:8,43 (d, 1H, J=6 Hz), 7,5 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J=2,6 Hz), 6,72 (d, 1H, J=9 Hz), 6,60 (dd, 1H, J=2,5, 8,5 Hz), 6,4 1 (d, 1H, J=5,6 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,31 (s, 6H).

[0434] 1-Etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-2-metoxifenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-2-metoxifenilamina

y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento para el ejemplo 1. LCMS $m/z=587$ ($M+1$); ^1H RMN (CDCl_3) δ : 11 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, $J=9$ Hz), 8,49 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 a 7,23 (m, 3H), 6,82 (dd, 1H, $J=3, 9$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J=^3\text{Hz}$), 6,52 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4,05 (d, 6H), 4,01 (q, 2H, $J=8$ Hz), 3,85 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, $J=8$ Hz).

Ejemplo 144.

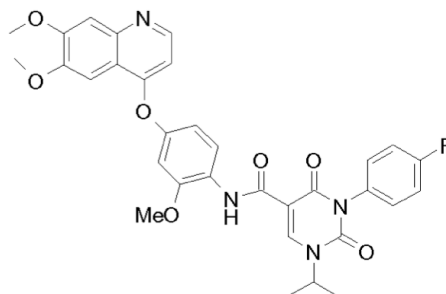
[0435]



[0436] 1-Metilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-metoxi-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-2-metoxi-fenilamina y 3-(4-fluorofenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento para el ejemplo 1. LCMS $m/z=573$ ($M+1$); ^1H RMN (CDCl_3) δ : 11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, $J=9$ Hz), 8,49 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 a 7,23 (m, 4H), 6,81 (dd, 1H, $J=3, 9$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J=^3\text{Hz}$), 6,5 (d, 1H, $J=5$ Hz), 4,05 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 145.

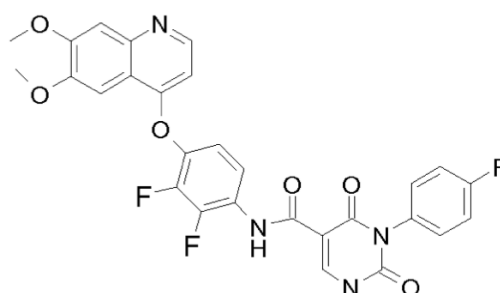
[0437]



[0438] 1-Isopropilo-3-(4-fluoro-fenilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico, 2,4-dioxo ácido [4-(quinolina 6,7-dimetoxi--4-iloxi)-2-metoxi-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-2-metoxi-fenilamina y 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento para el ejemplo 1. LCMS $m/z=601$ ($M+1$); ^1H RMN (CDCl_3) δ : 11,0 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, $J=9$ Hz), 8,5 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 a 7,23 (m, 3H), 6,81 (dd, 1H, $J=3,9$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J=^3\text{Hz}$), 6,52 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4,96 (p, 1H, $J=7$ Hz), 4,05 (d, 6H), 3,83 (s, 3H), 1,47 (d, 6H, $J=6$ Hz).

Ejemplo 146.

[0439]

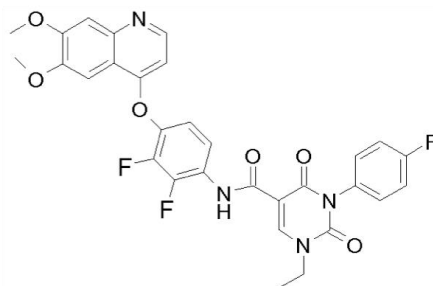


Etapa a. Se añadió terc-butoxido potásico (0,13 g, 1,12 mmol) a 4-amino-2-fluorofenol en N-metilpirrolidinona seca (5 ml, 50 mmol) a ta y se agitó durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno A continuación se añadió dimetoxiquinolina-4-bromo-6,7- sólido (0,30 g, 1,1 mmol) y la reacción se agitó a 100°C durante 30 h. La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc (~75 ml), y se lavó 1 vez con 1N Na₂CO₃, agua y solución de NaCl, después se secó sobre MgSO₄. El producto se cromatografió sobre gel de sílice (5% MeOH/DCM) para dar 4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-2,3-difluoro-fenilamina 0,066 g (18%). LCMS m/z=333 (M+1). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,5 (d, 1H, J=8 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 6,42 (d, 1H, J=5 Hz), 4,05 (d, 6H, J=5 Hz).

Etapa b. 1-Metilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-2,3-difluoro-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-2,3-difluoro-fenilamina y 3-(4-fluorofenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3, 4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de ácido ílico utilizando el procedimiento para el ejemplo 1. pf=226-267°C; LCMS m/z=579 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ: 11,07 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J=6 Hz), 8,25 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 a 7,23 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,46 (d, 1H, J=5 Hz), 4,05 (d, 6H), 3,65 (s, 3H).

Ejemplo 147.

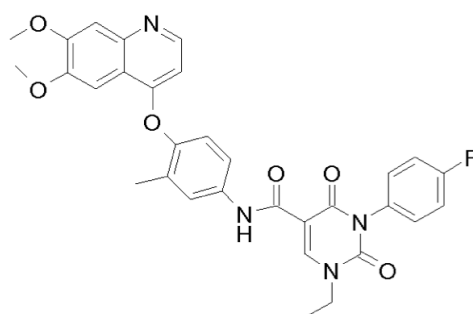
[0440]



[0441] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2,3-difluoro-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-2,3-difluorofeniloamina y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3, ácido 4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 1. pf=270-272°C; LCMS m/z=593 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ: 11,08 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 5,51 (d, 1H, J=6 Hz), 8,28 a 8,22 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 a 7,23 (m, 4H), 7,9 a 7,3 (m, 1H), 6,46 (d, 1H, J=5 Hz), 4,05 (d, 6H), 4,04-3,99 (m, 2H), 1,47 (t, 3H, J=8 Hz).

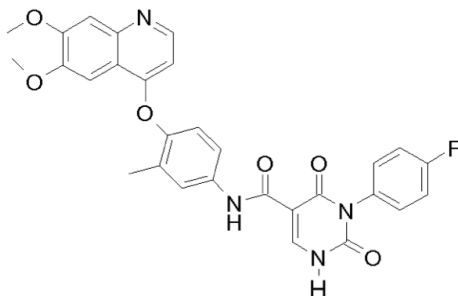
Ejemplo 148.

[0442]

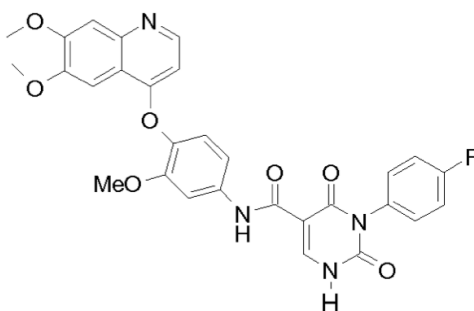


Etapa a. 4-(6,7-Dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metilfenilamina se sintetizó usando el procedimiento del Ejemplo 143 Etapas a/b. LCMS m/z=311 (M+1).

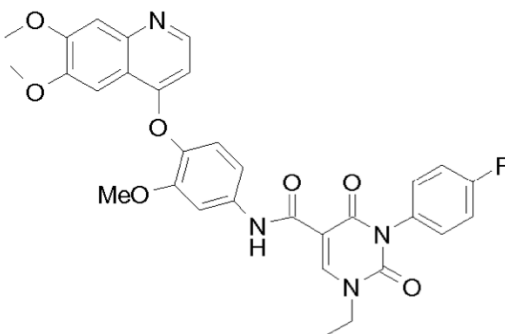
Etapa b. 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metilo-fenilo]-amida. este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metilfenilamina y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico ácido usando el procedimiento del ejemplo 1. pf=265-267°C; LCMS m/z=571 (M+1); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,93 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, J=5 Hz), 7,73 (dd, 1H, J=2, 8 Hz), 7,66 (d, 1H, J=3 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 5H), 7,18 (d, 1H, J=8 Hz), 6,031 (d, 1H, J=5 Hz), 4,02 (q, 2H, J=8 Hz), 3,32 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J=8 Hz).

Ejemplo 149.**[0443]**

[0444] 3-(4-Fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metilo-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metilfenilamina y 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento para ejemplo 1. $\text{pf}=240\text{-}242^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=543$ ($M+1$); ^1H RMN (CDCl_3) δ :10,74 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 a 7,26 (m, 3H), 7,08 (d, 1H, $J=10$ Hz), 6,30 (d, 1H, $J=5$ Hz), 5,30 (s, 1H), 4,05 (d, 6H, $J=5$ Hz), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 150.**[0445]**

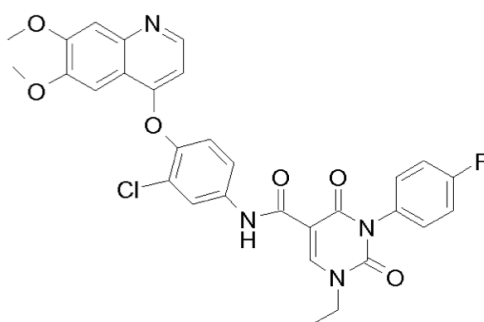
[0446] 3-(4-Fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metoxi-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)fenilamina -3-metoxi- (LCMS $m/z=327$ ($M+1$)) y 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento para el ejemplo 1. LCMS $m/z=559$ ($M+1$); ^1H RMN (CDCl_3) δ :10,94 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, $J=6$ Hz), 8,2 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7,61 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,2 (s, 1H), 6,57 (d, 1H, $J=7$ Hz), 6,33 (d, 1H, $J=7$ Hz), 5,30 (s, 1H), 4,05 (s, 6H), 3,76 (s, 3H).

Ejemplo 151.**[0447]**

[0448] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metoxi-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metoxi-fenilamina y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 1. $\text{pf}=245\text{-}247^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=587$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ :10,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J=2$ Hz), 7,53 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, $J=3, 9$ Hz), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, $J=9$ Hz), 6,36 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4,01 (q, 2H, $J=8$ Hz), 3,95 (d, 6H), 3,71 (s, 3H), 1,3 (t, 3H, $J=8$ Hz).

Ejemplo 152.

[0449]

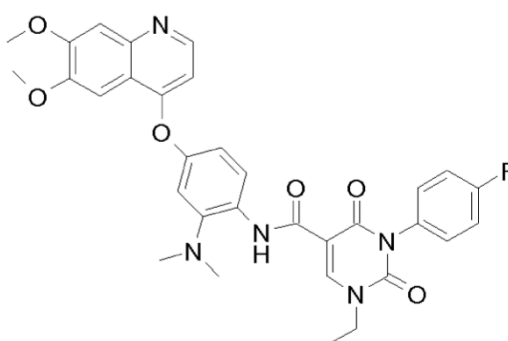


[0450] 3-Cloro-4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)feniloamina se sintetizó usando el procedimiento del Ejemplo 146 etapa a, LCMS=331 ($M+1$).

[0451] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-pirimidina-5-ácido carboxílico-tetrahidro ácido [3-cloro-4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metoxi-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 3-cloro-4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)feniloamina y 1-metilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico utilizando el procedimiento para el ejemplo 1. $\text{pf}=257\text{-}259^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=591$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ :11,0 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, $J=6$ Hz), 8,18 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7,71 (dd, 1H, $J=3, 9$ Hz), 7,52 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 6H), 6,37 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4,0 (q, 2H, $J=7$ Hz), 3,95 (d, 6H), 1,30 (t, 3H, $J=7$ Hz).

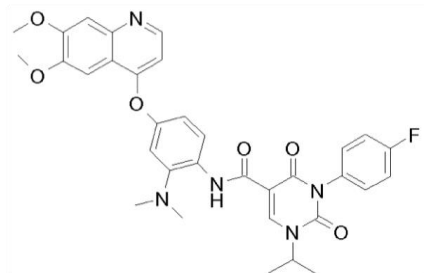
Ejemplo 153.

[0452]

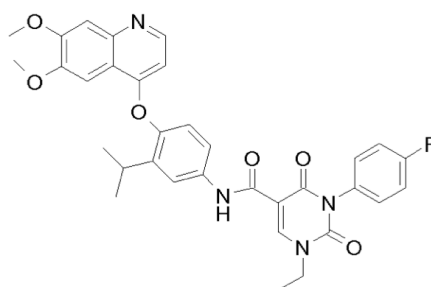


[0453] [5-(6,7-Dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-metilo-fenilo] dimetilamina se sintetizó usando el procedimiento del Ejemplo 143 etapa a. LCMS $m/z=340$ ($M+1$). ^1H RMN (CDCl_3) δ :8,48 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7,89 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, $J=3$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6,74 (dd, 1H, $J=3, 8,6$ Hz), 6,66 (d, 1H, $J=5$ Hz), 4,10 (d, 6H), 2,69 (s, 6H).

[0454] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-dimetilamino-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó utilizando [5-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-2-metilfenilo] dimetilamina y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 1. $\text{pf}=144\text{-}145^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=600$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ :11,18 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, $J=9$ Hz), 8,47 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7,51 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 7,10 (d, 1H, $J=3$ Hz), 6,98 (dd, 1H, $J=3, 9$ Hz), 6,49 (d, 1H, $J=5$ Hz), 4,01 (q, 2H, $J=7$ Hz), 3,94 (d, 6H), 2,58 (s, 6H), 1,29 (t, 3H, $J=7$ Hz).

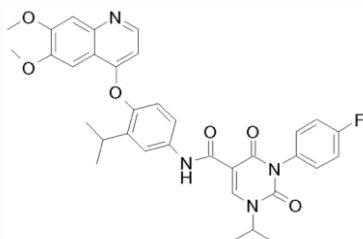
Ejemplo 154.**[0455]**

[0456] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina 5-ácido carboxílico [4-(quinolina 6,7-dimetoxi--4-iloxi)-2-dimetilaminofenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó utilizando [5-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-2-metilfenilo] dimetilamina y 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico utilizando el procedimiento para el ejemplo 1. pf=231-233°C; LCMS m/z=614 (M+1); ^1H RMN (DMSO-d₆) δ :11,19 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52-8,46 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 7,11 (d, 1H, J =³Hz), 6,97 (dd, 1H, J=3, 9 Hz), 6,50 (d, 1H, J=5 Hz), 4,78 (p, 1H, J=6 Hz), 3,94 (d, 6H), 2,58 (s, 6H), 1,42 (d, 6H, J=6 Hz).

Ejemplo 155.**[0457]**

[0458] 4-(6,7-Dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-isopropilo-fenilamina se sintetizó usando el procedimiento del Ejemplo 143 etapa a. LCMS m/z=338 (M+1); ^1H RMN (CDCl₃) δ :8,45 (d, 1H, J=7 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J=8,5 Hz), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 6,44 (d, 1H, J=6 Hz), 4,07 (s, 6H), 2,98-2,90 (m, 1H), 1,16 (d, 6H, J=6 Hz).

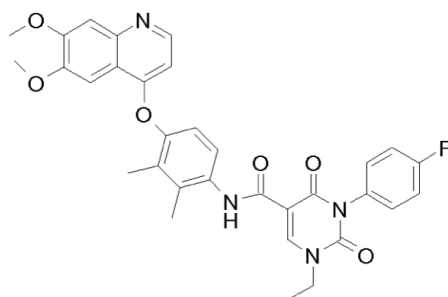
[0459] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-isopropilo-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-isopropilo-fenilamina y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 1. pf=173-175°C; LCMS m/z=599 (M+1); ^1H RMN (DMSO-d₆) δ :10,93 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J=6 Hz), 7,76 (dd, 1H, J=2, 8 Hz), 7,68 (d, 1H, J=2 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 5H), 7,16 (d, 1H, J=8H z), 6,36 (d, 1HJ=5 Hz), 4,01 (q, 2H, J=8 Hz), 3,94 (d, 6H), 2,99 (m, 1H), 1,3 (t, 3H, J=7 Hz), 1,14 (d, 6H, J=7 Hz).

Ejemplo 156.**[0460]**

[0461] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(quinolina 6,7-dimetoxi-4-iloxi)-3-isopropilo-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-isopropilo-fenilamina y 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 1. pf=165-167°C; LCMS m/z=613 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ:10,86 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=5,5 Hz), 7,66 (dd, 1H, J=2,5, 8 Hz), 7,63 (d, 1H, J=2 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 a 7,25 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J=9 Hz), 6,37 (d, 1H, J=5,5 Hz), 4,98 (p, 1H, J=8 Hz), 4,06 (s, 6H), 3,09 (p, 1H, J=8 Hz), 1,5 (d, 6H, J=7 Hz), 1,18 (d, 6H, J=7 Hz).

Ejemplo 157.

[0462]

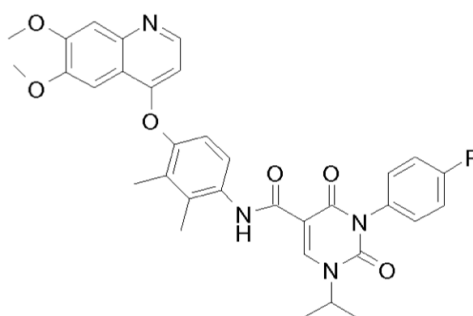


[0463] 4-(6,7-Dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2,3-dimetilo-fenilamina se sintetizó usando el procedimiento para ejemplo 143 etapa a. LCMS m/z=325 (M+1); ¹H RMN (CDCl₃) δ:8,42 (d, 1H, J=7 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J=8 Hz), 6,65 (d, 1H, J=8 Hz), 6,26 (d, 1H, J=8 Hz), 4,06 (d, 6H, J=4,5 Hz), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

[0464] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina 5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2,3-dimetilo-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2,3-dimetilo-fenilamina y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 1. pf=283-285°C; LCMS m/z=585 (M+1); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ:10,81 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,07 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J=9 Hz), 6,26 (d, 1H, J=6 Hz), 4,02 (q, 2H, J=7 Hz), 3,95 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,3 (t, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 158.

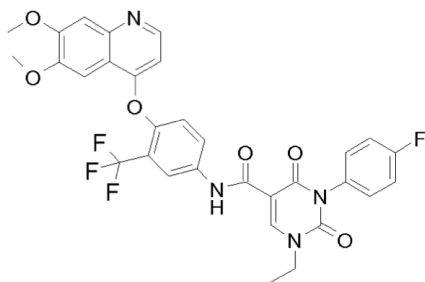
[0465]



[0466] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(quinolina 6,7-dimetoxi-4-iloxi)-2,3-dimetilo-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2,3-dimetilo-fenilamina y 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico utilizando el procedimiento para el ejemplo 1. pf=238-240°C; LCMS m/z=599 (M+1); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ:10,82 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J=5,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J=9 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J=9 Hz), 6,27 (d, 1H, J=5,5 Hz), 4,78 (p, 1H, J=8 Hz), 3,95 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J=6 Hz).

Ejemplo 159.

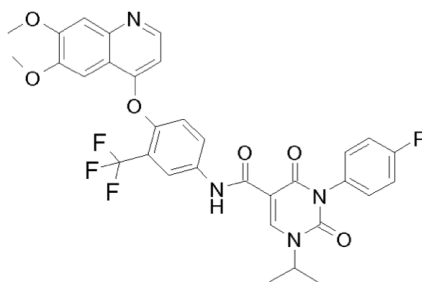
[0467]



[0468] 3-(1,1-Difluoro-etilo)-4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi) feniloamina se sintetizó usando el procedimiento del Ejemplo 143 etapa a. LCMS $m/z=365$ ($M+1$). ^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,48 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,6 a 7,1 (m, 2H) 6,90-6,86 (m, 1H), 6,41 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4,05 (s, 6H). 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-trifluorometilo-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 3-(1,1-difluoroetilo)-4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)feniloamina y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4 dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento para el ejemplo 1. $\text{pf}=260\text{-}262^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=625$ ($M+1$); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,08 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, $J=5$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 7,45- 7,41 (m, 5H), 7,36 (t, 2H, $J=8,5$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4,02 (q, 2H, $J=7,5$ Hz), 3,90 (d, 6H), 1,30 (t, 3H, $J=8$ Hz).

Ejemplo 160.

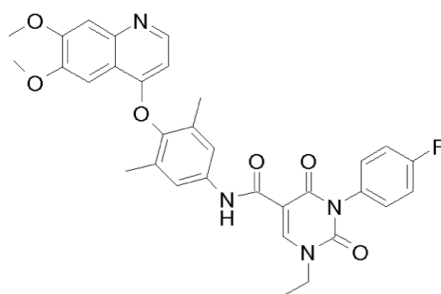
[0469]



[0470] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(quinolina 6,7-dimetoxi--4-iloxi)-3-trifluorometilofenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 3-(1,1-difluoroetilo)-4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)feniloamina y 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico utilizando el procedimiento del ejemplo 1. $\text{pf}=228\text{-}230^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=639$ ($M+1$); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,08 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, $J=5$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 7,45- 7,41 (m, 5H), 7,36 (t, 2H, $J=8,5$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4,02 (q, 2H, $J=7,5$ Hz), 3,90 (d, 6H), 1,30 (t, 6H, $J=8$ Hz).

Ejemplo 161.

[0471]

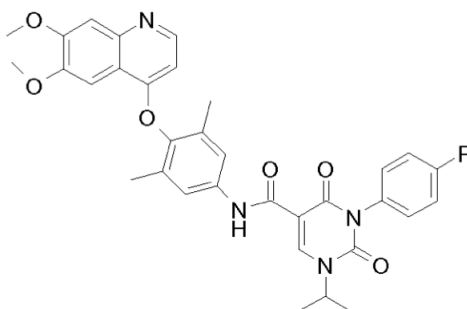


[0472] 4-(6,7-Dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3,5-dimetilo-fenilamina se sintetizó usando el procedimiento para el ejemplo 143 Etapa a. LCMS $m/z=325$ (M+1). ^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,43 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,65 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,26 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4,07 (s, 6H), 2,03 (s, 6H).

[0473] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3,5-dimetilo-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3,5-dimetilo-fenilamina y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2, 3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 1. $\text{pf}=240\text{-}242^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=585$ (M+1); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 10,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 6H), 6,19 (d, 1H, $J=6$ Hz), 4,01 (q, 2H, $J=8$ Hz), 3,95 (d, 6H, $J=5$ Hz), 2,07 (s, 6H), 1,30 (t, 3H, $J=7$ Hz).

Ejemplo 162.

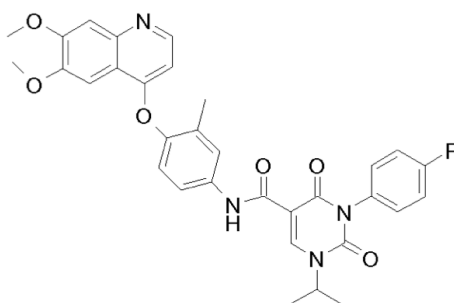
[0474]



[0475] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3,5-dimetilo-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3,5-dimetilo-fenilamina y 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2, 3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico utilizando el procedimiento para el Ejemplo 1. $\text{pf}=180\text{-}182^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=599$ (M+1); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 10,89 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7,60 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,45-7,33 (m, 5H), 6,19 (d, 1H, $J=7$ Hz), 4,18 (p, 1H, $J=7$ Hz), 3,95 (d, 6H, $J=6$ Hz), 2,05 (s, 6H), 1,45 (d, 6H, $J=7$ Hz).

Ejemplo 163.

[0476]

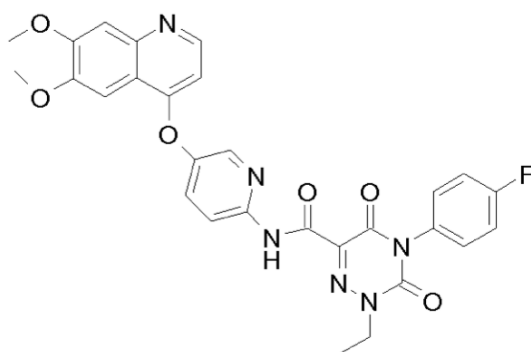


[0477] 4-(6,7-Dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metilo-fenilamina se sintetizó usando el procedimiento del Ejemplo 143 etapa a. LCMS $m/z=311$ (M+1).

[0478] 3-(4-Fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(quinolina 6,7-dimetoxi-4-iloxi)-3-metilo-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metilo-fenilamina y 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico utilizando el procedimiento para el ejemplo 1. $\text{pf}=238\text{-}240^\circ\text{C}$; LCMS $m/z=585$ (M+1); ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 10,92 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,17 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6,31 (d, 1H, $J=4,5$ Hz), 4,78 (p, 1H, $J=6$ Hz), 3,95 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, $J=7$ Hz).

Ejemplo 164.

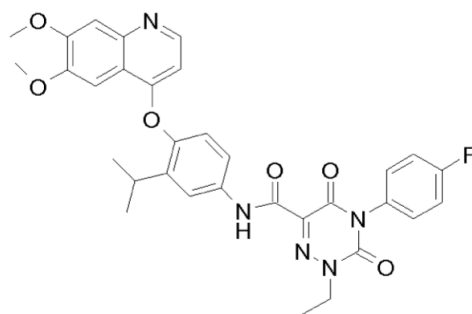
[0479]



[0480] 2-Etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [5-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi) piridina-2-il]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 5-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-pirridina-2-ilamina y 2-etilo-4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico usando el procedimiento para el ejemplo 1. pf=200-202 DO; LCMS m/z=585 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3) δ :11,13 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J=5 Hz), 8,48 (d, 1H, J=8,5 Hz), 8,27 (d, 1H, J=2,6 Hz), 7,60 (dd, 1H, J=2, 9 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 a 7,26 (m, 3H), 6,47 (d, 1H, J=4,3 Hz), 4,33 (q, 2H, J=8,5 Hz), 4,05 (d, 6H), 1,51 (t, 3H, J=8 Hz).

Ejemplo 165.

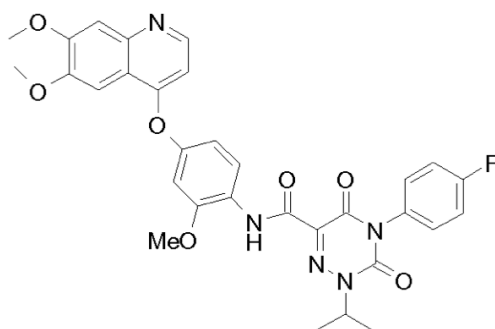
[0481]



[0482] 2-Etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-isopropilo-fenilamina y 2-etilo-4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 1. pf=155-156°C; LCMS m/z=600 (M+1); ^1H RMN (CDCl_3) δ :10,78 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=5,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J=8 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 hasta 7,24 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, J=9 Hz), 6,35 (d, 1H, J=6 Hz), 4,34 (q, 2H, J=7,3 Hz), 4,05 (s, 6H), 3,11 (m, 1H), 1,58 (t, 3H, J=6 Hz), 1,19 (d, 6H, J=7 Hz).

Ejemplo 166.

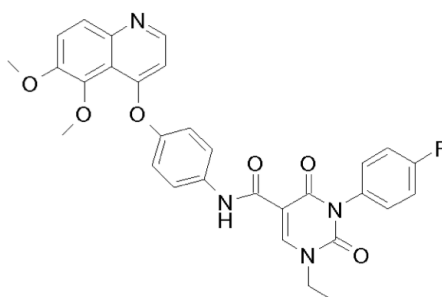
[0483]



[0484] 4-(4-Fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetilo oxi-quinolina-4-iloxi)-2-metoxi-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-2-metoxi-fenilamina y 4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5 tetrahidro[1,2,4]triazina-6-ácido carboxílico utilizando el procedimiento para el ejemplo 1. $\text{pf}=216\text{-}218^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=602$ ($M+1$); ^1H RMN (CDCl_3) δ :11,02 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 8,50 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H, $J=3,5,10\text{Hz}$), 6,75 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J=5$ Hz), 5,09 (m, 1H), 4,05 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 1,53 (d, 6H, $J=6,5$ Hz)

Ejemplo 167.

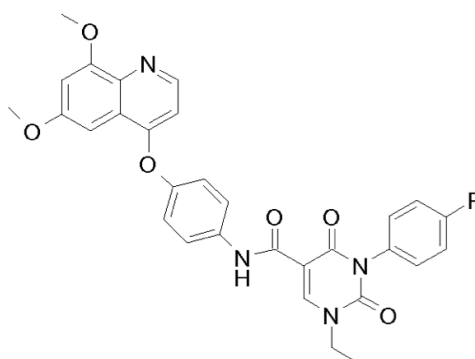
[0485]



[0486] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(5,6-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(5,6-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)fenilamina y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 1. $\text{pf}>250^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=557$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,92 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 5H), 7,24 a 7,27 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,29 (m, 3H),

Ejemplo 168.

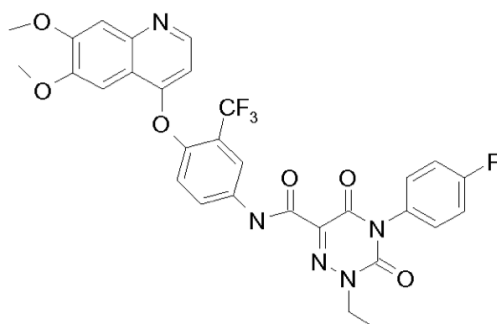
[0487]



[0488] 1-Etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,8-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,8-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)fenilamina y 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 1. $\text{pf}=127\text{-}9^{\circ}\text{C}$; LCMS $m/z=557$ ($M+1$); ^1H RMN (DMSO) δ :10,93 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,24-(d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J=2,3$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J=2,3$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J=5$ Hz), 4,01 (q, 2H, $J=7$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, $J=7$ Hz).

Ejemplo 169.

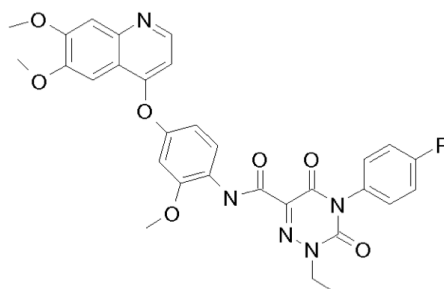
[0489]



[0490] 2-Etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-trifluorometilo-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)feniloamina-3-trifluorometilo y 2-etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico, utilizando el procedimiento para el ejemplo 1. $pf=148-50^{\circ}C$; LCMS $m/z=626$ ($M+1$); 1H RMN (DMSO): 10,95 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,35-7,49 (m, 8H), 6,60 (m, 1H), 4,08 (q, 2H, $J=7$ Hz), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J=7$ Hz).

Ejemplo 170.

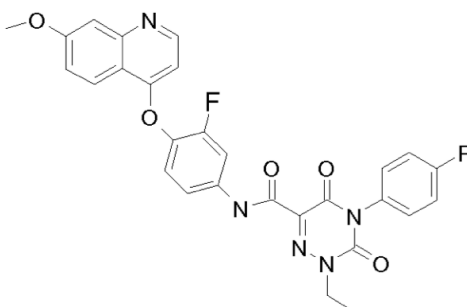
[0491]



[0492] 2-Etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-metoxi-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-metoxi-fenilamina y 2-etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico usando el procedimiento del ejemplo 1. $pf=264-6^{\circ}C$; LCMS $m/z=588$ ($M+1$); 1H RMN (DMSO): 11,00 (s, 1H), 8,47-8,52 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,38-7,46 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,53 (d, 1H, $J=5$ Hz), 4,10 (q, 2H, $J=7$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, $J=7$ Hz).

Ejemplo 171.

[0493]



[0494] 2-Etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [3-fluoro-4-(7-metoxi-

quinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida. Este compuesto se sintetizó usando 3-fluoro-4-(7-metoxi-quinolina-4-iloxi)feniloamina y 2-etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico. LCMS $m/z=546$ (M+1); ^1H RMN (DMSO): 11,00 (s, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,1 a 8,5 (m, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,36- 7,45 (m, 4H), 6,88 (m, 1H), 4,08 (q, 2H, J=7 Hz), 4,01 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J=7 Hz).

VI. Biología

Ensayo de quinasa AXL

[0495] La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de quinasa de AXL de baculovirus expresado recombinante humano se midió por TRF homogénea (HTRF) utilizando el sistema de ensayo de KinEASE™ en optiplacas de 384 pocillos blancas. El tampón de ensayo contenía 1 mM DTT, 2 mM MnCl_2 , 2% de DMSO, 50 nM de tampón suplemento enzimático, y tampón enzimático 1x. Una concentración 2x de la mezcla de sustrato-biotina de quinasa de tirosina (TK)/ATP realizada en tampón de ensayo se añadió a las placas a 10 μl /pocillo usando el Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Las concentraciones finales fueron 0,3 μM TK sustrato-biotina, y 1,3 μM ATP. Los compuestos (100 nL), diluidos en 100% de DMSO en el Biomek FX, (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA), se transfirieron a las placas de ensayo utilizando el Biomek FX pintool (2,5% de DMSO final en el ensayo). Se añadió una concentración 2x (final = 12 ng/ml) de GST-AXL (diluido en tampón de ensayo) a las placas en 10 μl /pocillo usando el Multidrop Combi. Las placas se sellaron, se agitaron brevemente y se incubaron a 25°C durante 30 minutos. Una reserva 4x de estreptavidina-XL665 (final=18,8 nM) y una reserva diluida 1:100 de anticuerpo-criptato TK se hicieron en tampón de detección HTRF y se mezclan juntos justo antes de la adición de 20 μl /pocillo en el Multidrop Combi. Las placas se sellaron, se agitaron brevemente y se incubaron a 25°C durante 1 hora. La fluorescencia de la solución resultante se midió usando el lector de placas de multi-etiqueta de PerkinElmer Envision™ 2102 (PerkinElmer, Waltham, MA) con una longitud de onda de excitación de 337 nm (láser) y longitudes de onda de emisión de 590 y 665 nm. Los datos en bruto se expresaron como la relación de 665/590 x 10.000.

Ensayo de quinasa C-MET

[0496] El ensayo de quinasa cMET se realizó en microplacas de Fluotrac™ de 384 pocillos 200 HiBase utilizando el ensayo HTRF KinEASE™ descrito anteriormente para AXL salvo que el volumen de ensayo se redujo a la mitad. La concentración de la enzima era de 8 ng/ml de cMET de baculovirus expresado recombinante humano mientras que las concentraciones de sustrato fueron 0,1 μM y 0,02 μM para el péptido biotinilado y ATP, respectivamente. En lugar de la Multidrop Combi, la estación de trabajo de microfluidos BioRAPTR® FRD (Beckman Coulter, Brea, CA) se utilizó para las adiciones de reactivos.

Análisis de datos

[0497] Las curvas de inhibición para los compuestos se generaron por el trazado de la actividad de control por porcentaje frente al log10 del compuesto de concentración. Valores CI_{50} se calcularon por regresión no lineal utilizando la ecuación de dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable) en GraphPad Prism como sigue:

$$y = \text{parte inferior} = (\text{parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{(\log \text{CI}_{50} - x) * \text{Hill Slope}})$$

donde y es el % de actividad de quinasa a una concentración dada de compuesto, x es el logaritmo de la concentración del compuesto, la parte inferior es el % de actividad de quinasa de control en la concentración de compuesto más alta examinada, y la parte superior es el % de actividad de quinasa de control en la concentración de compuesto más baja examinada. Los valores de las partes inferior y superior se fijaron en 0 y 100, respectivamente.

Resultados

[0498] Los datos biológicos para los compuestos de ejemplo se presenta en la siguiente Tabla 1. A menos que se especifique lo contrario en la Tabla 1, rangos de valores nanomolares CI_{50} designados como A, B, o C indican los siguientes rangos:

CI_{50} <10 nM A;
 CI_{50} 10 nM a 100 nM B; y
 CI_{50} 101 nM a 1000 nM C;
 "NT" denota no examinado.

[0499] A menos que se especifique lo contrario, todos los valores son un promedio de dos o más determinaciones.

Tabla 1. AXL e inhibición c-MET

Ejemplo	AXL CI_{50} nM	c-MET CI_{50} nM
1.	A	A
2.	A	A
3.	A	B
4.	A	B
5.	A	B
6.	A	A
7.	A	B
8.	A	B
9.	A	A
10.	B	B
11.	A	B
12.	B	B
13.	B	B
14.	A	A
15.	B	B
16.	A	A
17.	A	A
18.	A	B
19.	B	B
20.	A	B
21.	A	B
22.	A	B
23.	A	A
24.	A	A
25.	B	C
26.	A	B
27.	A	B
28.	A	A
29.	A	B
30.	A	B
31.	A	B
32.	A	A
33.	A	B
34.	A	B
35.	B	B
36.	B	B
37.	B	C
38.	B	NT
39.	A	NT
40.	B	B
41.	C	C
42.	B	B
43.	B	B
44.	B	B
45.	B	B
46.	B	A
47.	B	B
48.	C	C
49.	A	A
50.	A	A
51.	A	A
52.	A	B
53.	A	A
54.	A	B
55.	A	B
56.	B	B
57.	A	C
58.	A	B
59.	B	B
60.	B	C
61.	A	A
62.	A	A

(continuación)

Tabla 1. AXL e inhibición c-MET

Ejemplo	AXL CI_{50} nM	c-MET CI_{50} nM
63.	A	A
64.	A	B
65.	A	B
66.	A	A
67.	A	B
68.	A	A
69.	A	A
70.	B	B
71.	A	A
72.	A	B
73.	A	B
74.	A	B
75.	A	NT
76.	A	NT
77.	A	B
78.	A	B
79.	A	B
80.	B	C
81.	B	B
82.	A	B
83.	A	B
84.	B	B
85.	A	A
86.	A	B
87.	A	B
88.	A	B
89.	B	C
90.	A	B
91.	A	B
92.	C	NT
93.	B	B
94.	B	B
95.	B	B
96.	A	B
97.	B	C
98.	A	B
99.	C	NT
100.	A	B
101.	A	B
102.	A	A
103.	A	B
104.	A	A
105.	A	B
106.	A	B
107.	A	A
108.	A	A
109.	B	B
110.	A	B
111.	A	B
112.	A	B
113.	A	A
114.	B	B
115.	A	B
116.	B	B
117.	B	C
118.	C	C
119.	C	NT
120.	C	B
121.	C	NT
122.	C	NT
123.	B	C

(continuación)

Tabla 1. AXL e inhibición c-MET

	Ejemplo	AXL CI_{50} nM	c-MET CI_{50} nM
5	124.	B	B
	125.	A	B
	126.	A	C
	127.	A	B
	128.	A	B
10	129.	A	B
	130.	A	B
	131.	A	B
	132.	A	B
	133.	B	B
15	134.	B	C
	135.	B	C
	136.	B	C
	137.	B	B
	138.	B	B
20	139.	C	NT
	140.	C	NT
	141.	B	B
	142.	A	B
	143.	A	A
25	144.	A	B
	145.	A	B
	146.	A	A
	147.	A	A
	148.	B	B
30	149.	A	A
	150.	A	B
	151.	A	B
	152.	A	B
	153.	C	NT
35	154.	B	C
	155.	B	B
	156.	B	B
	157.	B	C
	158.	B	C
40	159.	A	B
	160.	B	C
	161.	B	B
	162.	B	B
	163.	B	B
45	164.	A	B
	165.	B	B
	166.	B	C
	167.	A	NT
	168.	B	NT
50	169.	B	A
	170.	A	B
	171.	A	A

55 **[0500]** En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo que tiene un AXL CI_{50} de menos de 1 μ M. En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo que tiene un AXL CI_{50} de menos de 100 nM. En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo que tiene un AXL CI_{50} de menos de 10 nM. En una realización, la invención proporciona los compuestos ejemplificados de Fórmula III o sales de los mismos que tienen CI_{50} s AXL de menos de 1 μ M. En una realización, la invención proporciona los compuestos ejemplificados de Fórmula III o sales de los mismos que tienen CI_{50} s AXL de menos de 100 nM. En una realización, la invención proporciona los compuestos ejemplificados de Fórmula III o sales de los mismos que tienen AXL CI_{50} s de menos de 10 nM.

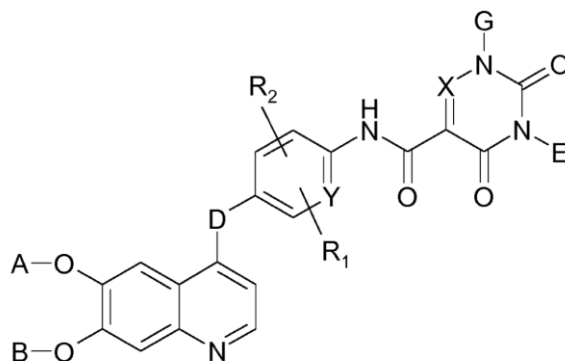
65 **[0501]** En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo que tiene un c-Met CI_{50} de menos de 1 μ M. En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III o una sal del

mismo que tiene a Cl_{50} c-Met de menos de 100 nM. En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo que tiene un c-Met Cl_{50} de menos de 10 nM. En una realización, la invención proporciona los compuestos ejemplificados de Fórmula III o sales de los mismos que tienen Cl_{50} c-Met de menos de 1 μ M. En una realización, la invención proporciona los compuestos ejemplificados de Fórmula III o sales de los mismos que tienen Cl_{50} c-Met s de menos de 100 nM. En una realización, la invención proporciona los compuestos ejemplificados de Fórmula III o sales de los mismos que tienen Cl_{50} c-Met de menos de 10 nM.

[0502] En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo que tiene AXL y c-Met Cl_{50} s de menos de 1 μ M. En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo que tiene AXL y c-Met Cl_{50} s de menos de 100 nM. En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III o una sal del mismo que tiene AXL y Cl_{50} c-Met de menos de 10 nM. En una realización, la invención proporciona los compuestos ejemplificados de Fórmula III o sales de los mismos que tienen AXL y Cl_{50} c-Met de menos de 1 μ M. En una realización, la invención proporciona los compuestos ejemplificados de Fórmula III o sales de los mismos que tienen AXL y Cl_{50} c-Met de menos de 100 nM. En una realización, la invención proporciona los compuestos ejemplificados de Fórmula III o sales de los mismos que tienen AXL y Cl_{50} c-Met de menos de 10 nM.

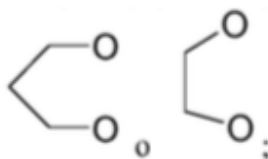
[0503] Las formas de realización preferidas adicionales de la presente invención incluyen:

1. Un compuesto de la fórmula



donde:

A y B son, independientemente, H, alquilo, alcoxilquilo, cicloalquilo, cicloalcoxialquilo, heterocicilalquilo, heterocicilalcoxialquilo, arilalquilo o arilalcoxialquilo, o A y B junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman



D es O, S, NH, o C=O;

E es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilo sustituido, o heteroarilalquilo, donde el grupo de heteroarilalquilo puede estar sustituido o no sustituido;

G es H, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, alquilo o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo o alquinilo, donde el alquilo, alquenilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcanoílo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, halo, hidroxilo, alcoxi, alcocarbonilo, heterociclilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo de dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, carboxilo, oxo, carbamoílo, alquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo, donde los grupos de alquilo de dialquilcarbamoílo pueden ser iguales o diferentes, y heterocicililcarbonilo;

X es CR_4 o N, donde R_4 es H o alquilo;

Y es N, CH o C, donde C puede estar sustituido por uno de los grupos R_1 o R_2 ; y

R_1 y R_2 son, independientemente, H, alquilo, halo, alcoxi, trihaloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo en dialquilamino pueden ser iguales o diferentes; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1 en el que A y B son, independientemente, alquilo, heterociclilalquilo o heterociclicarbonilo.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1 en el que A y B son, independientemente, alquilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1, en el que D es O, S o NH.
5. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1, en el que D es O.
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1 en el que R₁ y R₂ son, independientemente, halo, alcoxi, alquilo o H.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1 en el que R₁ y R₂ son, independientemente, halo o alcoxi.
8. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1 en el que R₁ y R₂ son, independientemente, metoxi o fluoro.
- 20 9. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1, en el que X es N o CH.
10. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1, en el que X es CH.
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1, en el que G es alquilo, donde alquilo puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcanoílo, cicloalquilo, alquenoílo, alquinoílo, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, heterocicilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo de dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, carboxilo, oxo, carbamoílo, alquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo, donde los grupos de alquilo de dialquilcarbamoílo pueden ser iguales o diferentes, y heterociclicarbonilo.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1 en el que E es arilo, arilo o cicloalquilo sustituido.
13. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1, en el que E es arilo sustituido.
- 35 14. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 1 en el que A y B son, independientemente, alquilo; D es O, S o NH; R₁ y R₂ son, independientemente, halo, alcoxi, alquilo o H; X es N o CH; G es alquilo, donde alquilo puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcanoílo, cicloalquilo, alquenoílo, alquinoílo, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, heterocicilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo de dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, carboxilo, oxo, carbamoílo, alquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo, donde los grupos de alquilo de dialquilcarbamoílo pueden ser iguales o diferentes, y heterociclicarbonilo; y E es arilo, arilo sustituido o cicloalquilo.
- 40 15. Un compuesto que es
- 45 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo] amida;
- 50 3-(4-fluorofenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 3-(4-fluorofenilo)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(4-oxiquinolina-6,7-dimetilo iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 55 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo] amida];
- 1-ciclopropilmetilo-3-(4-fluorofenilo) 1,2,3,4 tetrahidropirimidina- -2,4-dioxo-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-metoxipropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina- 5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 60 3-(4-fluorofenilo)-1-isobutilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimethoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 1-alilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 1-(2-benciloxietil)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 65 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-propilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-

	4-iloxi)-3-fluorofenilo amida];		
	3-(4-fluorofenilo)-1-(2-isopropoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;		
5	1-(3-benciloxipropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;		
	1-(3,3-difluoro-alilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;		
	3-(4-fluorofenilo)-1-(3-metilo-but-2-enilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;		
10	3-(4-fluorofenilo)-1-(2-morfolina-4-il-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo -3-fluoro]-amida;		
	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-
	fluorofenilo]-amida;		
15	3-(4-fluorofenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;
	1-(2-benciloxietilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;		
	1-(2-dimetilaminoetilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;		
20	1-(3-benciloxipropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;		
	1-(3-benciloxipropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)-2-fluorofenilo]-amida;		
25	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;		
	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;
	3-ciclohexilo-1-etilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
30	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(2-pirrolidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo-3-fluoro]-amida;		
	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(2-piperidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;		
35	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;
	1-ciclobutilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo amida];
	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;		
40	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[5-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi) piridina-2 il]-amida se sintetizó a partir de 5-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi) piridina-2-ilamina;
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-6-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetilo oxiquinolín-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dietoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
45	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[5-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi) piridina-2-il]-amida;		
	1-ciclopropilmetilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[5-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi) piridina-2-il]-amida;		
50	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-pentilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo amida];
	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-
	diethoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(5,7-
55	dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;		
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(5,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(7-benciloxi-6-methoxyquinolin-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
60	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(7-benciloxi-6-metoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo amida];
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolina-4-il-propoxi) quinolina-4-iloxi]fenilo]-amida;
65	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-

	metoxietoxi) quinolina-4-iloxi]-fenilo]-amida;		
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico {3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-morfolina-4-il-etoxi) quinolina-4-iloxi]fenilo]-amida;		
5	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;		
	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico {3-fluoro-4-[oxi-7-6-met(3 morfolina-4-il-propoxi)-quinolina-4-iloxi]fenilo]-amida;		
	3-(4-fluorofenilo)-1-(2-hidroxietilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;		
10	3-(4-fluorofenilo)-1-(3-hidroxipropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;		
	3-(4-fluorofenilo)-1-(3-hidroxipropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida;		
15	3-(4-fluorofenilo)-1-(3-hidroxipropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;		
	3-(4-fluorofenilo)-1-(2-hidroxietilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(4-oxiquinolin-6,7-dimetiloiloxi)fenilo]-amida;		
	1-((S)-2,3-dihidroxipropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;		
20	3-(4-fluorofenilo)-1-(4-hidroxibutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;		
	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6-ciano-7-metoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;		
25	3-(4-fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico {4-[(nolin 6,7-dimetoxiqui--4-il)-hidroxi-metilo]-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	3-(4-fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina olin-4-ilmetilo)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [3-ciclopropilo-4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;		
30	3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo--dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina 2,4 5-ácido carboxílico [3-ciclopropilo 4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;		
	3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-prop-2-inilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
35	3-(4-fluoro-fenilo)-1-(2-imidazol-1-il-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(2-pirazol-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-fenetilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
40	1-[2-(1,3-dioxolano-2-il-etilo)]-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5- ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	1-Dietilcarbamoilmetilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
45	3-(4-fluoro-fenilo)-1-(2-morfolina-4-il-2-oxo-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-[2-(2-oxo-pirrolidina-1-il)-etilo]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	1-(2-fluoro-etilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetiloxiquinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
50	[5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilcarbamoil]-3-(4-fluoro-fenilo) 2H 2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidina-1-il éter de terc-butilo]-ácido acético;		
	[5-[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil]-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidina-1-il]-ácido acético;		
55	3-(4-fluoro-fenilo)-1-oxazol-2-ilmetilo-2,4-pirimidina-5-ácido carboxílico-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro ácido [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-furano-2-ilmetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-pirano-4-ilmetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
60	3-(4-fluoro-fenilo)-1-(2-metilo-tiazol-4-ilmetilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	1-ciclopentilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
65	1-bencilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina olin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;		
	3-(4-fluoro-fenilo)-1-[2-(2-fluoro-fenilo)-etilo]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-		

	dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
	3-(4-fluoro-fenilo)-1-[2-(4-fluoro-fenilo)-etilo]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-
	dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
5	1-(2-ciclohexilo-etilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-
	dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
	3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(3-fenilo-propilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-
	dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
	3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2-pirrolidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-
10	(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
	1-dimetilcarbamoilmetilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-
	dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
	1-(1-dimetilcarbamoilo-2-oxo-propilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxilo
	ácido ic [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
15	3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-
	2 fluoro-fenilo]-amida;
	3-(4-fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-
	quinolina-4-iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida;
	1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-
20	4-iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida;
	1-alilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-
	4-iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida;
	3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-
	3,5 difluoro-fenilo]-amida;
25	1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-
	4-iloxi)-3,5-difluoro-fenilo]-amida;
	3-etilo-1-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-
	4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
	1,3-dimetilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-
30	fluorofenilo]-amida;
	1,3-dietilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-
	fluoro-fenilo]-amida;
	1,3-diisopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-
	fluoro-fenilo]-amida;
35	1,3-Bis-ciclopropilmetilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-
	4-iloxi)-3 fluoro-fenilo]-amida;
	1,3-Dialilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-
	fluoro-fenilo]-amida;
	1,3-bis-(3-metilo-but-2-enilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-
40	quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
	2,4-dioxo-1,3-di-prop-2-inilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-
	3-fluoro-fenilo]-amida;
	2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-Fenilo]-
	amida;
45	1-etilo-2,4-dioxo-3-fenilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-
	fluorofenilo amida];
	1-isopropilo-2,4-dioxo-3-fenilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-
	iloxi)-3-fluorofenilo amida];
50	3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-propilo-1,2,3,4-pirimidina-5-ácido carboxílico-tetrahidro ácido [4-(6,7-dimetoxi-
	quinolina oline-4-carbonilo)-3-fluoro-fenilo]-amida;
	4-(4-fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7 -dimetoxi-
	quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
	4-(4-fluorofenilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-
	quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
55	2-Etilo-4-(4-fluoro-fenilo) [1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico -3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[4-(6,7-dimetoxi-
	quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
	4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(2,3-dihidro-
	[1,4] dioxino [2,3-g] quinolina-9-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
	4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-
60	iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
	4-(4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-
	dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
	2-Etilo-4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro[1,2,4]triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dietoxi quinolina-
	4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
65	4-(4-fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [5-(6,7 -dimetoxi-
	quinolina-4-iloxi) piridina-2-il]-amida;
	4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [3-fluoro-4-(7-

- metoxiquinolona-4-iloxi)-fenilo]-amida;
 4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2-(2-oxo-propilo) triazina-6-ácido carboxílico ácidoO₂,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4][4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
 4-(4-fluoro-fenilo)-inilo-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-2-prop-2-triazina 6-ácido carboxílico [1,2,4][4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-ácido 6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 2-metilo-3,5-dioxo-4-prop-2-inilo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi -uinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 2-metilo-4-(5-metilo-isoxazol-3-ilmetilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 2-metilo-3,5-dioxo-4-pent-2-inilo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi -uino-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 4-(4-hidroxi-but-2-inilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-triazina-6-ácido carboxílico [1,2,4][4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 4-(1,5-dimetilo-1H-pirazol-3-ilmetilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico ácido [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
 2-metilo-3,5-dioxo-4-(2-pirazol-1-il-etilo)₂,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetilo oxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
 2-metilo-4-(1-metilo-1H-[1,2,4] triazol-3-ilmetilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico Identificación del ac- [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 4-Cianometilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(nolin 6,7-dimetoxi-qui-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 4-etilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 4-alilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 4-ciclopropilmetilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 2-metilo-3,5-dioxo-4-(tetrahidro-pirano-4-ilmetilo) [1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico ácidoO₂,3,4,5-tetrahidro-[4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 4-isobutilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 4-ciclobutilmetilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolona iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 4-(2,2-Dimetilpropilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
 ±2-metilo-4-(2-metilo-butilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-ácido triazina-6-ácido carboxílico [1,2,4][4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 3-(4-fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-([1,3] dioxolo [4,5-g] quinolona-8-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(2,3-dihidro- [1, 4] dioxino [2,3-g] quinolona-9-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 2-ciclopropilmetilo-4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi quinolona-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-ilamino)-fenilo]-amida;
 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolona-4-ilamino)-fenilo]-amida;
 4-(4-fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-ilamino)-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-ilsulfanilo)-fenilo]-amida;
 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-ilsulfanilo)-fenilo]-amida;
 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico {4-[(6,7-dimetoxi quinolona-4-il)-metilo-amino]-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-carboxílico-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5 ácido {4-[(6,7-dimetoxi-quinolona-4 il) metilamino]fenilo]-amida;
 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinazolona iloxi)-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinazolona-4-iloxi)-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolona-4-iloxi)-2 metoxifenilo amida];
 1-metilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-

- quinolina-4-iloxi)-2-metoxi-fenilo]-amida;
 1-isopropilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-2-metoxi-fenilo]-amida;
 1-metilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2,3-difluoro-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2,3-difluoro-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metilo-fenilo]-amida;
 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metilo-fenilo]-amida;
 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metoxi-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metoxi-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-pirimidina-5-ácido carboxílico-tetrahidro ácido [3-cloro-4-(6,7-dimetilo oxi-quinolina-4-iloxi)-3-metoxi-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-dimetilamino-fenilo]-amida;
 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-2-dimetilamino-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-isopropilo-fenilo]-amida;
 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina-iloxi)-3-isopropilo-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2,3-dimetilo-fenilo]-amida;
 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-2,3-dimetilo-fenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-trifluorometilo-fenilo]-amida;
 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-3-trifluorometilofenilo]-amida;
 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3,5-dimetilo-fenilo]-amida;
 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-3,5-dimetilo-fenilo]-amida;
 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-3-metilo-fenilo]-amida;
 2-Etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [5-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi) piridina-2-il]-amida;
 2-Etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-isopropilo-fenilo]-amida; o
 4-(4-fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-metoxi-fenilo]-amida; o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto para uso en un método de tratamiento de un sujeto que sufre de un trastorno o afección mediada por AXL- o c-MET que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 15.

17. Un compuesto para uso en un método de acuerdo con la realización preferida 16 en el que el trastorno o afección mediada por AXL- o por c-MET es el desarrollo de resistencia a terapias contra el cáncer.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 15 para uso en el tratamiento de un sujeto que sufre de un trastorno o afección mediada por AXL- o por c-MET.

19. El compuesto para uso en un método de la realización preferida 16 en el que el trastorno o afección mediada por AXL- o por c-MET es cáncer.

20. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 18 en el que el trastorno o afección mediada por AXL- o por c-MET es cáncer.

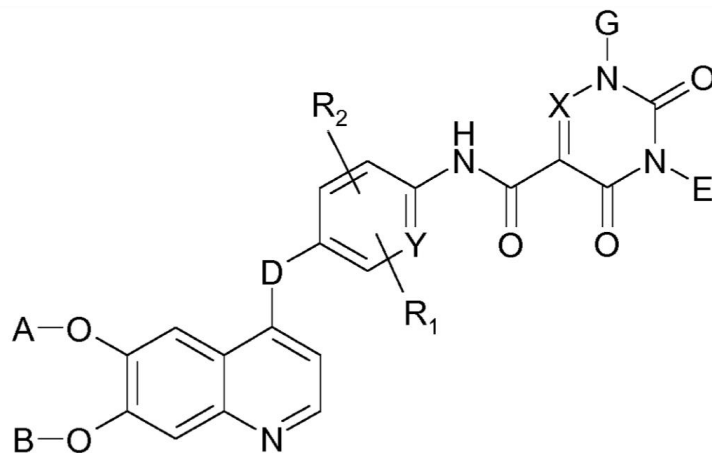
21. El compuesto para uso en un método de la realización preferida 16 en el que el trastorno mediado por AXL- o c-MET se selecciona de leucemia mielógena crónica, trastorno mieloproliferativo crónico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de hígado,

cáncer de tiroides, carcinoma de célula renal, glioblastoma, cáncer de mama, leucemia mieloide aguda, el cáncer colorrectal, cáncer uterino, glioma maligno, melanoma uveal, osteosarcoma y sarcoma de tejidos blandos.

- 5 22. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 18 en el que el trastorno mediado por AXL- o c-MET se selecciona de leucemia mielógena crónica, trastorno mieloproliferativo crónico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, hígado cáncer, cáncer de tiroides, carcinoma de células renales, glioblastoma, cáncer de mama, leucemia mieloide aguda, cáncer colorrectal, cáncer uterino, glioma maligno, melanoma uveal, osteosarcoma y sarcoma de tejidos blandos.
- 10 23. Un compuesto para uso en un método de tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 15.
- 15 24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 15 para uso en el tratamiento de un sujeto que sufre de un trastorno proliferativo.
- 20 25. Un compuesto para uso en un método de acuerdo con la realización preferida 23 en el que el trastorno proliferativo es cáncer.
- 25 26. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 24 en el que el trastorno proliferativo es cáncer.
27. Un compuesto para uso en un método de acuerdo con la realización preferida 23 en el que el trastorno proliferativo se selecciona de leucemia mielógena crónica, trastorno mieloproliferativo crónico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, carcinoma de células renales, glioblastoma, cáncer de mama, leucemia mieloide aguda, cáncer colorrectal, cáncer uterino, glioma maligno, melanoma uveal, osteosarcoma y sarcoma de tejidos blandos.
- 30 28. Un compuesto de acuerdo con la realización preferida 26 en el que el trastorno proliferativo se selecciona de leucemia mielógena crónica, trastorno mieloproliferativo crónico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, carcinoma de células renales, glioblastoma, cáncer de mama, leucemia mieloide aguda, cáncer colorrectal, cáncer uterino, glioma maligno, melanoma uveal, osteosarcoma y sarcoma de tejidos blandos.
- 35 29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyentes o excipiente para la misma.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Reivindicaciones

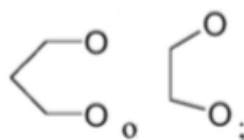
1. Un compuesto de Fórmula III,



Fórmula III

donde:

A y B son, independientemente, H, alquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalcoxialquilo, heterociclilalquilo, heterociclilalcoxialquilo, arilalquilo o arilalcoxialquilo, o A y B juntos con los átomos de oxígeno a los que están unidos



D es O, S, NH, o C=O;

E es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilo sustituido, o heteroarilalquilo, donde el grupo de heteroarilo de heteroarilalquilo puede estar sustituido o no sustituido;

G es H, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, alquilo o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo o alquinilo, donde el alquilo, alquenilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcianoilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, heterociclilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo de dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, carboxilo, oxo, carbamoilo, carbamoilo, dialquilcarbamoilo, donde los grupos de alquilo de dialquilcarbamoilo pueden ser iguales o diferentes, y heterociclicilcarbamoilo;

X es CR₄ o N, donde R₄ es H o alquilo;

Y es N, CH o C, donde C puede estar sustituido por uno de los grupos R₁ o R₂; y

R₁ y R₂ son, independientemente, H, alquilo, halo, alcoxi, trihaloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo en dialquilamino pueden ser iguales o diferentes; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A y B son, independientemente, alquilo, heterociclilalquilo o heterociclilalcoxialquilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A y B son, independientemente, alquilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que D es O, S o NH.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es O.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R₁ y R₂ son, independientemente, halo, alcoxi, alquilo o H.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R₁ y R₂ son, independientemente, halo o alcoxi.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R₁ y R₂ son, independientemente, metoxi o fluoro.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X es N o CH.
10. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que X es CH.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que G es alquilo, donde alquilo puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcanoilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, heterocíclico, arilo, arilo sustituido, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo de dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, carboxilo, oxo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, donde los grupos de alquilo de dialquilcarbamoilo pueden ser iguales o diferentes, y heterocíclicilcarbonilo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que E es arilo, arilo o cicloalquilo sustituido.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que E es arilo sustituido.
14. Un compuesto según la reivindicación 1 en la que A y B son, independientemente, alquilo; D es O, S o NH; R₁ y R₂ son, independientemente, halo, alcoxi, alquilo o H; X es N o CH; G es alquilo, donde alquilo puede estar sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcanoilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, heterocíclico, arilo, arilo sustituido, ariloxi, arilalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, donde los grupos de alquilo de dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, carboxilo, oxo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, donde los grupos de alquilo de dialquilcarbamoilo pueden ser iguales o diferentes, y heterocíclicilcarbonilo; y E es arilo, arilo o cicloalquilo sustituido.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:
- | | | |
|--|-------------|--|
| 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo] amida; |
| 3-(4-fluorofenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida; |
| 3-(4-fluorofenilo)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida; |
| 1-(2-etoxietilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetilo oxiquinolín-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida; |
| 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo amida]; |
| 1-ciclopropilmetilo-3-(4-fluorofenilo) 1,2,3,4 tetrahidropirimidina- -2,4-dioxo-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida; |
| 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-metoxipropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida; |
| 3-(4-fluorofenilo)-1-isobutilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(Olin-4-iloxi-6,7 dimethoxiquin-)-3-fluorofenilo amida]; |
| 1-alilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida; |
| 1-(2-benciloxietilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida; |
| 3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-propilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo amida]; |
| 3-(4-fluorofenilo)-1-(2-isopropoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida; |
| 1-(3-benciloxipropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida; |
| 1-(3,3-difluoro-alilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida; |
| 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-metilo-but-2-enilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida; |
| 3-(4-fluorofenilo)-1-(2-morfolina-4-il-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido | carboxílico | [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo-3-fluoro]-amida; |

	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
	3-(4-fluorofenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;
5	1-(2-benciloxietilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;
	1-(2-dimetilaminoetilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
10	1-(3-benciloxipropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;
	1-(3-benciloxipropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-2-fluorofenilo]-amida;
15	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;
	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;
	3-ciclohexilo-1-etilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
20	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(2-pirrolidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo-3-fluoro]-amida;
	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(2-piperidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;
25	1-ciclobutilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo amida];
	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
30	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[5-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)piridina-2-il]-amida se sintetizó a partir de 5-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)piridina-2-ilamina;
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-6-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetilo oxiquinolín-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dietoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
35	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[5-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)piridina-2-il]-amida;
	1-ciclopropilmetilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[5-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)piridina-2-il]-amida;
40	3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1-pentilo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo amida];
	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-diethoxiquinol-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(5,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;
45	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(5,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(7-benciloxi-6-metoxiquinolín-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
50	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(7-benciloxi-6-metoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo amida];
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolina-4-il-propoxi)quinolina-4-iloxi]fenilo}-amida;
55	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metoxietoxi)quinolina-4-iloxi]-fenilo}-amida;
	1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-morfolina-4-il-etoxi)quinolina-4-iloxi]fenilo}-amida;
60	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[3-fluoro-4-(7-hidroxi-6-metoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;
	3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	{3-fluoro-4-[oxi-7-6-met (3-morfolina-4-il-propoxi)quinolina-4-iloxi]fenilo}-amida;
	3-(4-fluorofenilo)-1-(2-hidroxietilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
65	3-(4-fluorofenilo)-1-(3-hidroxipropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido	carboxílico	[4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;

- 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-hidroxiopropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluorofenilo)-1-(3-hidroxiopropilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)fenilo]-amida;
- 5 3-(4-fluorofenilo)-1-(2-hidroxietilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(4-oxiquinolín-6,7-dimetilo iloxi)fenilo]-amida;
- 1-(S)-2,3-dihidroxiopropilo)-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 3-(4-fluorofenilo)-1-(4-hidroxibutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(4-oxiquinolín-6,7-dimetilo)-3-fluorofenilo]-amida;
- 10 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6-ciano-7-metoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico {4-[(nolin 6,7-dimetoxi-quinol-4-il)-hidroxi-metilo]-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 15 3-(4-fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína olin-4-ilmetilo)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [3-ciclopropilo-4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo--dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina 2,4 5-ácido carboxílico [3-ciclopropilo 4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-fenilo]-amida;
- 20 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-prop-2-inilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-1-(2-imidazol-1-il-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 25 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(2-pirazol-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-fenitilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolína iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 1-[2-(1,3-dioxolano-2-il-etilo)]-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5- ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 30 1-dietilcarbamoilmetilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-1-(2-morfolina-4-il-2-oxo-etilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 35 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-[2-(2-oxo-pirrolidina-1-il)-etilo] -1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 1-(2-fluoro-etilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 5-[4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilcarbamoil]-3-(4-fluoro-fenilo) 2H 2,4-dioxo-3,4-dihidro-pirimidina-1-il éter de terc-butilo]-ácido acético;
- 40 [5-[4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilcarbamoil]-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidina-1-il]-ácido acético;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-1-oxazol-2-ilmetilo-2,4-pirimidina-5-ácido carboxílico-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro ácido [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 45 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-furano-2-ilmetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-pirano-4-ilmetilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 50 3-(4-fluoro-fenilo)-1-(2-metilo-tiazol-4-ilmetilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 1-ciclopentilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolína iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 1-bencilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína olin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 55 3-(4-fluoro-fenilo)-1-[2-(2-fluoro-fenilo)-etilo]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-1-[2-(4-fluoro-fenilo)-etilo]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 1-(2-ciclohexilo-etilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 60 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(3-fenilo-propilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2-pirrolidina-1-il-etilo)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 65 1-dimetilcarbamoilmetilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;

- 1-(1-dimetilcarbamoilo-2-oxo-propilo)-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxilo ácido ic
[4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2
fluoro-fenilo]-amida;
- 5 3-(4-fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-
iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida;
- 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-
iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida;
- 10 1-alilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-
iloxi)-2-fluoro-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3,5
difluoro-fenilo]-amida;
- 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-
iloxi)-3,5-difluoro-fenilo]-amida;
- 15 3-etilo-1-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-
iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 1,3-dimetilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-
fluorofenilo]-amida;
- 1,3-dietilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-
fenilo]-amida;
- 20 1,3-diisopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-
fluoro-fenilo]-amida;
- 1,3-bis-ciclopropilmetilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-
iloxi)-3 fluoro-fenilo]-amida;
- 25 1,3-dialilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-
fenilo]-amida;
- 1,3-bis-(3-metilo-but-2-enilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-
4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 2,4-dioxo-1,3-di-prop-2-inilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-
fluoro-fenilo]-amida;
- 30 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 1-etilo-2,4-dioxo-3-fenilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-
fluorofenilo amida];
- 1-isopropilo-2,4-dioxo-3-fenilo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-
3-fluorofenilo amida];
- 35 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1-propilo-1,2,3,4-pirimidina-5-ácido carboxílico-tetrahidro ácido [4-(6,7-dimetoxi-
quinolina oline-4-carbonilo)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 4-(4-fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-
quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 40 4-(4-fluorofenilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-
quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 2-etilo-4-(4-fluoro-fenilo) [1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico -3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[4-(6,7-dimetoxi-
quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(2,3-dihidro-[1,4]
dioxino [2,3-g] quinolina-9-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 45 4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-
iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 4-(4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-
dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 50 2-Etilo-4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro[1,2,4]triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dietoxi quinolina-4-
iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 4-(4-fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [5-(6,7 -dimetoxi-
quinolina-4-iloxi) piridina-2-il]-amida;
- 4-(4-fluorofenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [3-fluoro-4-(7-
metoxiquinolina-4-iloxi)-fenilo]-amida;
- 55 4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2-(2-oxo-propilo) triazina-6-ácido carboxílico ácidoO₂,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4][4-(6,7-
dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 4-(4-fluoro-fenilo)-inilo-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-2-prop-2-triazina 6-ácido carboxílico [1,2,4][4-(6,7-dimetoxi-
quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 60 2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-ácido 6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-
fluoro-fenilo]-amida;
- 2-metilo-3,5-dioxo-4-prop-2-inilo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi -uinolin-4-
iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 2-metilo-4-(5-metilo-isoxazol-3-ilmetilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-
dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 65 2-metilo-3,5-dioxo-4-pent-2-inilo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-uinolina-4-

- iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 4-(4-hidroxi-but-2-inilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-triazina-6-ácido carboxílico [1,2,4][4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 4-(1,5-dimetilo-1H-pirazol-3-ilmetilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-
- 5 (6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 2-metilo-3,5-dioxo-4-(2-pirazol-1-il-etilo)₂,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetilo oxiquinolín-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 2-metilo-4-(1-metilo-1H-[1,2,4] triazol-3-ilmetilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-
- 10 (6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 4-Cianometilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(nolin 6,7-dimetoxi-qui-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 4-etilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 4-alilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 15 4-ciclopropilmetilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 2-metilo-3,5-dioxo-4-(tetrahidro-pirano-4-ilmetilo) [1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico 2,3,4,5-tetrahidro-[4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 20 4-isobutilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 4-ciclobutilmetilo-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4 quinolína iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 4-(2,2-Dimetilpropilo)-2-metilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolín-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida;
- 25 +2-metilo-4-(2-metilo-butilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-1-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-([1,3] dioxolo [4,5-g] quinolína-8-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 30 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(2,3-dihidro-[1,4] dioxino [2,3-g] quinolína-9-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 2-ciclopropilmetilo-4-(4-fluorofenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi quinolína-4-iloxi)-3-fluoro-fenilo]-amida;
- 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-ilamino)-fenilo]-amida;
- 35 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-ilamino)-fenilo]-amida;
- 4-(4-fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4] triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolína-4-ilamino)-fenilo]-amida;
- 40 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-ilsulfenilo)-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4 quinolína ilsulfenilo)-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico {4-[(6,7-dimetoxi quinolína-4-il)-metilo-amino]-fenilo}-amida;
- 45 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-carboxílico-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico {4-[(6,7-dimetoxiquinolína-4 il) metilamino]fenilo}-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4 quinazolína iloxi)-fenilo]-amida;
- 50 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinazolína-4-iloxi)-fenilo]-amida;
- 1-etilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-2 metoxifenilo amida];
- 1-metilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína -4-iloxi)-2-metoxi-fenilo]-amida;
- 55 1-isopropilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4 quinolína-iloxi)-2-metoxi-fenilo]-amida;
- 1-metilo-3-(4-fluorofenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-2,3-difluoro-fenilo]-amida;
- 60 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-2,3-difluoro-fenilo]-amida;
- 1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3-metilo-fenilo]-amida;
- 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3 metilo-fenilo]-amida;
- 65 3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolína-4-iloxi)-3

metoxi-fenilo]-amida;

1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-metoxi-fenilo]-amida;

1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-pirimidina-5-ácido carboxílico-tetrahidro ácido [3-cloro-4-(6,7-dimetilo oxi-quinolina-4-iloxi)-3-metoxi-fenilo]-amida;

1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-dimetilamino-fenilo]-amida;

3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-2-dimetilamino-fenilo]-amida;

1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-isopropilo-fenilo]-amida;

3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-3-isopropilo-fenilo]-amida;

1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2,3-dimetilo-fenilo]-amida;

3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-2,3-dimetilo-fenilo]-amida;

1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-trifluorometilo-fenilo]-amida;

3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-3-trifluorometilofenilo]-amida;

1-etilo-3-(4-fluoro-fenilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3,5-dimetilo-fenilo]-amida;

3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-3,5-dimetilo-fenilo]-amida;

3-(4-fluoro-fenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-4-quinolina iloxi)-3-metilo-fenilo]-amida;

2-Etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [5-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi) piridina-2-il]-amida;

2-Etilo-4-(4-fluoro-fenilo)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-3-isopropilo-fenilo]-amida; o

4-(4-fluoro-fenilo)-2-isopropilo-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxi-quinolina-4-iloxi)-2-metoxi-fenilo]-amida; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 3-(4-fluorofenilo)-1-isopropilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-ácido carboxílico [4-(6,7-dimetoxiquinolina-4-iloxi)-3-fluorofenilo]-amida.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

19. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 18 en el que el trastorno proliferativo es cáncer.

20. Un compuesto para uso según la reivindicación 18 en el que el trastorno proliferativo se selecciona de entre la leucemia mielógena crónica, trastorno mieloproliferativo crónico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, carcinoma de células renales, glioblastoma, cáncer de mama, leucemia mieloide aguda, el cáncer colorrectal, cáncer uterino, glioma maligno, melanoma uveal, osteosarcoma y sarcoma de tejidos blandos.