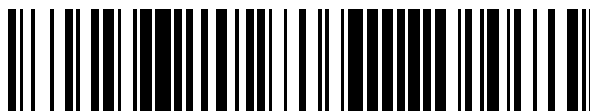


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 407**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2011 PCT/CN2011/075464**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2011 WO11153942**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2011 E 11791932 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2581372**

54 Título: **Derivados de cianoquinolina**

30 Prioridad:

09.06.2010 CN 201010199467

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

26.10.2017

73 Titular/es:

TIANJIN HEMAY ONCOLOGY PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
No. 3 Workshop Culture Center Phase 2, 2 Jianfu Road, Xiqing Economic-Technological Development Area
Tianjin 300385, CN

72 Inventor/es:

ZHANG, HESHENG;
CHEN, YINGWEI y
HE, QINGCHAO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 639 407 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de cianoquinolina

5 **Campo**

La presente solicitud se refiere a la química orgánica y la química farmacéutica.

10 **Antecedentes**

15 En todo el mundo, los tumores, incluyendo el cáncer, son uno de los principales factores que conducen a la muerte. Aunque hay un desarrollo notable en el descubrimiento de métodos novedosos para el tratamiento de tumores, las selecciones principales para la terapia siguen siendo la operación quirúrgica, la quimioterapia y la radioterapia. Los tres métodos de tratamiento terapéuticos pueden usarse solos o en combinación. Sin embargo, la operación quirúrgica y la radioterapia generalmente son útiles para los pacientes cuyo tipo de tumor se ha identificado. Existen límites de la operación quirúrgica y la radioterapia para el tratamiento de pacientes cuyo tumor se ha diseminado. La quimioterapia generalmente es útil para el tratamiento de pacientes que tienen cáncer metastásico o carcinoma difuso, tal como la leucemia. Aunque la quimioterapia tiene valores terapéuticos, por lo general no cura las enfermedades porque las células cancerosas de los pacientes son tolerantes a los fármacos de la quimioterapia.

20 Por tanto, existe una necesidad de productos quimioterápicos novedosos para el tratamiento de los tumores. En este sentido, diferentes investigadores están haciendo esfuerzos continuos para descubrir fármacos quimioterápicos eficaces potenciales novedosos.

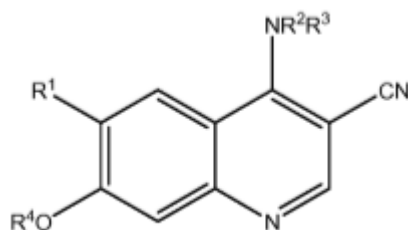
25 Madhavi Pannala, et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17(21), 5978-5982 describe la relación síntesis y la relación estructura-actividad de una serie de derivados de 4-(2-aryl-ciclopropilamino)-quinolina-3-carbonitrilo como inhibidores del EGFR. Los compuestos 29 y 30 mostraron una potente actividad inhibidora in vitro en el ensayo enzimático así como en el ensayo celular funcional. Son moderadamente selectivos contra otros tipos de tirosina cinasas.

30 Ram Thaimattam, et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, 13(15), 4704-4712 describe análisis de relación estructura-actividad cuantitativa tridimensional (3D-QSAR, por sus siglas en inglés) que se realizaron sobre derivados de quinazolina, quinolina y cianoquinolina que inhiben la cinasa c-Src. Se desarrollaron modelos 3D-QSAR del análisis de campo molecular comparativo (CoMFA, por sus siglas en inglés) y del análisis de índices de similitud molecular comparativo (CoMSIA, por sus siglas en inglés). Los valores de r^2 convencionales para CoMFA y CoMSIA son 0,93 y 0,89, respectivamente. Además, se construyó un modelo de homología de la cinasa c-Src con el bucle de activación que se asemeja a la conformación activa usando la estructura cristalina del dominio cinasa de Lck. El bolsillo de unión a ATP de la forma activa de c-Src es similar al de la cinasa c-Abl en la que el bucle de activación se asemeja al de una forma activa. Uno de los inhibidores duales potentes de las cinasas c-Src y c-Abl (77 o SKI-606) se acopló en el interior de los sitios activos tanto de c-Src como de c-Abl. La orientación y las interacciones de unión de hidrógeno de 77 son similares en ambas cinasas.

45 El documento US20030212276A1 (Wyeth Holdings Corp) describe un proceso para la preparación de 3-quinolinacarbonitrilos 7-sustituidos y se describen intermedios útiles en un proceso de preparación de 3-quinolinacarbonitrilos 7-sustituidos y sales farmacéuticamente aceptables. Donde 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarbonitrilo se convierte en tres etapas en 3-quinolinacarbonitrilos 7-sustituidos que inhiben la acción de ciertas proteína-cinasas y son útiles en el tratamiento del cáncer.

50 **Resumen**

En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,



55 en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquinilacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;

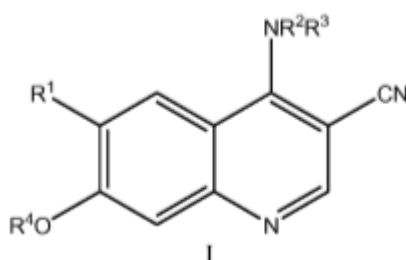
- 5 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir; y

- 10 R⁴ es heterociclilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

En un aspecto, la presente solicitud se refiere a un compuesto de fórmula I, a un estereoisómero del mismo, a un isómero cis-trans del mismo, a un tautómero del mismo, o a una mezcla de los mismos, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a un solvato del mismo,

15



en la que:

- 20 R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆, alquinilacilamino C₂-C₆, arilacilamino C₆-C₁₈, amino sustituido con alquilo C₁-C₆;

- 25 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈ y heteroariloxi C₅-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona entre aralquilo C₇-C₂₄, arilacilamino C₆-C₁₈, arilsulfonilamino C₆-C₁₈, heteroarilacilamino C₅-C₁₈, cicloalquilacilamino C₃-C₁₀, arilaminoacilo C₆-C₁₈, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈.

- 30 o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo C₃-C₁₈ sustituido o sin sustituir; y

R⁴ es heterociclilo C₃-C₁₈ o heteroarilo C₅-C₁₈.

- 35 En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, o un solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 40 En el presente documento se describe un método para el tratamiento y/o la prevención de un tumor en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo.

- 45 En el presente documento se describe un método para la inhibición del crecimiento de células tumorales, que comprende poner en contacto las células tumorales con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo.

- 50 En el presente documento se describe un método para la inhibición de la sobreexpresión o la mutación de un receptor tirosina cinasa en un mamífero, que comprende poner en contacto el receptor tirosina cinasa con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo.

55

En el presente documento se describe un método para el tratamiento y/o la prevención de la anomalía fisiológica provocada por la sobreexpresión o la mutación de un receptor tirosina cinasa en un mamífero, que comprende

administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo.

5 Descripción detallada

Definiciones

10 Ciertos grupos químicos citados en el presente documento van seguidos de una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se encuentran en el grupo químico indicado. Por ejemplo, alquilo C₇-C₁₂ describe un grupo alquilo, como se define a continuación, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilo C₃-C₁₀ describe un grupo cicloalquilo, como se define a continuación, que tiene un total de 3 a 10 átomos de carbono. El número total de átomos de carbono en la notación abreviada no incluye los átomos de carbono que pueden existir en los sustituyentes de los grupos descritos.

15 Además, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas de la presente solicitud, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados:

20 "Amino" se refiere al grupo -NH₂. El grupo amino puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, hidroxialquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y similares.

"Ciano" se refiere al grupo -CN.

"Hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

25 "Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tio" se refiere al sustituyente =S.

30 "Trifluorometilo" se refiere al grupo -CF₃.

"Alquilo" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono o de uno a seis átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*tert*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (en la que t es de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en la que t es de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en la que t es 0, 1 o 2) y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en la que t es de 1 a 2).

En algunas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁-C₁₂.

En algunas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁-C₆.

45 "Alqueno" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferentemente de dos a seis átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (en la que t es de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (en la que t es de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (en la que t es 0, 1 o 2) y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en la que t es de 1 a 2).

En algunas realizaciones, el grupo alqueno es alqueno C₂-C₁₂.

En algunas realizaciones, el grupo alqueno es alqueno C₂-C₈.

En algunas realizaciones, el grupo alqueno es alqueno C₂-C₆.

60 "Alquino" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferentemente de dos a seis átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo,

heteroaralquilo, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (en la que t es 0, 1 o 2) y $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$ (en la que t es de 1 a 2).

- 5 En algunas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C_{2-12} .
En algunas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C_2-C_8 .
En algunas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C_2-C_6 .

10 "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada, que une el resto de la molécula de un grupo, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etilideno, propilideno, *n*-butilideno y similares. La cadena de alquileno se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y a otros grupos a través de un enlace sencillo. La cadena alquileno puede estar unida al resto de la molécula y al grupo a través de un carbono dentro de la cadena o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, la cadena de alquilideno puede estar opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (en la que t es 0, 1 o 2) y $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$ (en la que t es de 1 a 2).

- 20 En algunas realizaciones, el grupo alquileno es alquilideno C_1-C_{12} .
En algunas realizaciones, el grupo alquileno es alquilideno C_1-C_8 .
En algunas realizaciones, el grupo alquileno es alquilideno C_1-C_6 .

25 "Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, tal como etenileno, propenileno, *n*-butenileno y similares. La cadena de alquenileno se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo y a otros grupos a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión del alquenileno al resto de la molécula y a otros grupos pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el alquenileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (en la que t es 0, 1 o 2) y $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$ (en la que t es de 1 a 2).

- 40 En algunas realizaciones, el grupo alquenileno es alquenilideno C_2-C_{12} .
En algunas realizaciones, el grupo alquenileno es alquenilideno C_2-C_8 .
En algunas realizaciones, el grupo alquenileno es alquenilideno C_2-C_6 .

45 "Alcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{OR}_a$, donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. El grupo alcoxi contiene de uno a doce átomos de carbono, preferentemente de uno a seis átomos de carbono. La parte alquilo del grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

50 "Alcoxialquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{R}_a-\text{O}-\text{R}_a$, donde cada R_a es independientemente un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en cada grupo alquilo. Cada parte alquilo del grupo alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

55 "Ariilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado aromático monocíclico o multicíclico que consiste únicamente en hidrógeno y carbono, y que contiene de seis a dieciocho átomos de carbono, donde el sistema de anillos puede estar parcialmente saturado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, los grupos tales como fenilo, naftilo y fluorenilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretenden incluir grupos arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-\text{R}^{15}-\text{OR}^{14}$, $-\text{R}^{15}-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$, $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{R}^{15}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{R}^{15}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{R}^{15}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-\text{R}^{15}-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-\text{R}^{15}-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (en la que t es de 1 a 2) y $-\text{R}^{15}-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$ (en la que t es de 1 a 2).

- 60 En algunas realizaciones, el grupo arilo es arilo C_6-C_{18} .
En algunas realizaciones, el grupo arilo es arilo C_6-C_{12} .
En algunas realizaciones, el grupo arilo es arilo C_6-C_{10} .

65 "Aralquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{R}_a-\text{R}_b$, donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente y R_b es uno o más grupos arilo como se han definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La

parte arilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente.

"Arioxi" se refiere a un grupo de fórmula $-OR_b$, donde R_b es un grupo arilo como se ha definido anteriormente. La parte arilo del grupo arioxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente.

5 "Aralquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-OR_c$, donde R_c es un grupo aralquilo como se ha definido anteriormente. La parte aralquilo del grupo aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente.

10 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico o multicíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, incluyendo sistemas de anillos condensados o unidos y que tienen de tres a dieciocho átomos de carbono, preferentemente de tres a quince átomos de carbono, preferentemente de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. El grupo monocíclico comprende, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El grupo multicíclico comprende, por ejemplo, adamantilo, norcanfanilo, decalinilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" pretende incluir grupos cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en la que t es de 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en la que t es de 1 a 2).

En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C_3-C_{18} .

25 En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C_3-C_{15} .

En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C_3-C_{10} .

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R_aR_d$, donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente y R_d es un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente. La parte alquilo y la parte cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidas como se han definido anteriormente.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

35 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más grupos halo, como se han definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo y similares. La parte alquilo del haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

40 "Heterociclilo" se refiere a un grupo de anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable, que contiene de tres a dieciocho átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el grupo heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o unidos. Además, el átomo de nitrógeno, carbono o azufre en el grupo heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El grupo heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tiofeno[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se entiende que el término "heterociclilo" incluye los grupos heterociclilo que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, alcoxi, ciano, oxo, tio, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (en la que t es de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en la que t es de 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en la que t es de 1 a 2).

En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo C_3-C_{18} .

60 En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo C_3-C_{12} .

En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo C_3-C_{10} .

65 "Heterocicilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R_aR_e$, donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente y R_e es un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente. Además, si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno entonces el heterociclilo puede estar unido al grupo alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del grupo heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido

anteriormente para un grupo alquilo. La parte heterociclilo del grupo heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo aromático de 5 a 18 miembros, que contiene de uno a diecisiete átomos de carbono y de uno a diez heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para el propósito de la presente invención, el grupo heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o unidos. Además, el átomo de nitrógeno, carbono o azufre en el grupo heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoindolilo, benzodioxolanilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepanilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzodioxolanilo, benzodioxadienilo, benzopiranilo, benzopiranilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 2,3-naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolilo, quinuclidinilo, isoquinolilo, tetrahydroquinolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se entiende que el término "heteroarilo" incluye los grupos heteroarilo que pueden estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tio, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (en la que *t* es de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (en la que *t* es de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (en la que *t* es de 0 a 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (en la que *t* es de 1 a 2).

En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo C₅-C₁₈.

En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo C₅-C₁₂.

En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo C₅-C₁₀.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R_a-R_f, donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente y R_f es un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente. La parte heteroarilo del grupo heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquilo del heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

En la definición de grupos como se ha descrito anteriormente, cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; cada R¹⁵ es independientemente un enlace directo o cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificado; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento de circunstancias descrito posteriormente puede o puede no ocurrir y que la memoria descriptiva incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el arilo puede o estar no estar sustituido y que la memoria descriptiva incluye el arilo sustituido y el arilo que no está sustituido.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácido como de base.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables biológicamente ni de otro modo, y que están formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-

toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente ni de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de base inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio. Sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de base orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

Con frecuencia la cristalización produce un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención pueden ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener el agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

Todos los polimorfos y hábitos cristalinos de las especies anteriores también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden producir enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisoméricas, que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-, o como (*D*)- o (*L*)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)- o (*D*)- y (*L*)- pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales o pueden resolverse usando técnicas convencionales, tales como cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de un único enantiómero incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución de un racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento comprenden dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto *E* como *Z*. Análogamente, también se pretenden incluir todas las formas tautoméricas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómero", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Un "isómero *cis-trans*" se refiere a una molécula que tiene la fórmula molecular, en la que existe una configuración espacial de diferente distancia relativa entre los átomos o radicales adyacentes debido a los factores tales como la presencia de un doble enlace o un anillo, que bloquean la rotación libre de un enlace.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

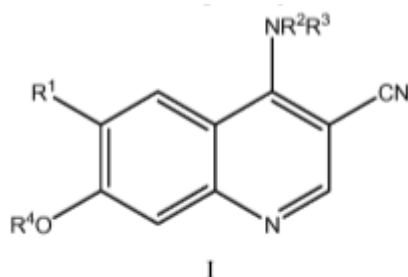
El término "profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse en un compuesto biológicamente activo de la invención en condiciones fisiológicas o por solvolisis. Por tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos, típicamente, se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto parental de la presente invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. El compuesto profármaco con frecuencia proporciona ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación controlada en el organismo de los mamíferos (véase Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Un análisis de profármacos se proporciona en Higuchi, T., y col., "*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 y *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente que libere el compuesto

- activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administre a un sujeto mamífero. Pueden prepararse profármacos de un compuesto de la invención modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de manera que las modificaciones se escindan, ya sea con la manipulación sistemática o *in vivo*, en el compuesto parental de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo
- 5 hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato y benzoato del grupo funcional alcohol en los compuestos de la presente invención y similares.
- 10 En el presente documento también se describen los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos desvelados. Dichos productos pueden ser el resultado de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares de los compuestos administrados, debido principalmente a procesos enzimáticos. Por tanto, la invención incluye compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.
- 15 Dichos productos se identifican normalmente mediante la administración de un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o al ser humano, dejando tiempo suficiente para que se produzca y aislando sus productos de conversión a partir de orina, sangre u otras muestras biológicas.
- 20 "Mamífero" incluye seres humanos y tanto animales domésticos, tales como animales de laboratorio y animales domésticos (por ejemplo gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos), como animales no domésticos tales como fauna silvestre y similares.
- La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptable en la técnica para la entrega del compuesto biológicamente activo a un mamífero, por ejemplo, seres humanos. Un medio de este tipo incluye todos los vehículos farmacéuticamente aceptables para su uso. La composición farmacéutica es propicia para la administración de un compuesto a un organismo. Existen diversas vías de administración de un compuesto de la técnica incluyendo, pero no limitadas a, la administración oral, la administración por inyección, la administración en aerosol, la administración parenteral y la administración
- 25 tópica. Las composiciones farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares, o con un ácido orgánico.
- 30 El término "vehículo" define un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, generalmente se usa dimetilsulfóxido (DMSO) como vehículo, ya que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un organismo.
- 35 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, agente tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isosmótico, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado por las autoridades nacionales reguladoras de fármacos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.
- 40 La expresión "fisiológicamente aceptable" define un vehículo o un diluyente que no anulan las actividades biológicas y las propiedades de un compuesto.
- 45 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente a un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, del tumor en el mamífero, preferentemente en un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, el modo de administración y la edad del mamífero que se trata, pero puede determinarse sistemáticamente por un experto habitual en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento y la presente divulgación.
- 50 "Tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento cubre el tratamiento del tumor en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene el tumor, e incluye:
- 55 (i) prevenir que el tumor se produzca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al tumor, pero aún no se le ha diagnosticado que lo tenga;
- 60 (ii) inhibir el tumor, es decir, detener su desarrollo; o
- (iii) aliviar el tumor, es decir, provocar la regresión del tumor; o
- (iv) aliviar los síntomas provocados por el tumor.

Realizaciones específicas

En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

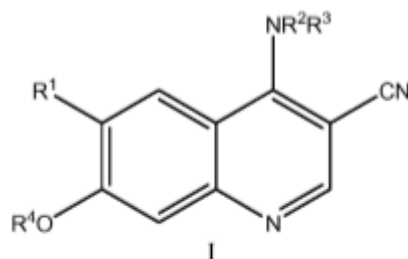


en la que:

- 10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquinilacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;
- 15 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;
- o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir; y
- 20 R^4 es heterociclilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

En un aspecto, la presente solicitud se refiere a un compuesto de fórmula I, a un estereoisómero del mismo, a un isómero cis-trans del mismo, a un tautómero del mismo, o a una mezcla de los mismos, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a un solvato del mismo,

25



en la que:

- 30 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino C_1-C_6 , alquenilacilamino C_2-C_6 , alquinilacilamino C_2-C_6 , arilacilamino C_6-C_{18} , amino sustituido con alquilo C_1-C_6 ;
- R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo C_7-C_{24} , arilo C_6-C_{18} sustituido o sin sustituir y heteroarilo C_5-C_{18} sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_2-C_6 , halógeno, aralquiloxi C_7-C_{24} , heteroaralquiloxi C_6-C_{24} , ariloxi C_6-C_{18} y heteroariloxi C_5-C_{18} , y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C_7-C_{24} , arilacilamino C_6-C_{18} , arilsulfonilamino C_6-C_{18} , heteroarilacilamino C_5-C_{18} , cicloalquilacilamino C_3-C_{10} , arilaminoacilo C_6-C_{18} , aralquiloxi C_7-C_{24} , heteroaralquiloxi C_6-C_{24} y ariloxi C_6-C_{18} .
- 35
- 40 o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo C_3-C_{18} sustituido o sin sustituir; y
- R^4 es heterociclilo C_3-C_{18} o heteroarilo C_5-C_{18} .
- 45 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆, alquilacilamino C₂-C₆, arilacilamino C₆-C₁₈, amino sustituido con alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

5 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquililo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈ y heteroariloxi C₅-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilacilamino C₆-C₁₈, arilsulfonilamino C₆-C₁₈, heteroarilacilamino C₅-C₁₈, cicloalquilacilamino C₃-C₁₀, arilaminoacilo C₆-C₁₈, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈;

10 o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo C₃-C₁₈ sustituido o sin sustituir; y

15 R⁴ es tetrahidrofurano.

En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

en la que:

25 R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆, alquilacilamino C₂-C₆, arilacilamino C₆-C₁₈, amino sustituido con alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

30 uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquililo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈ y heteroariloxi C₅-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilacilamino C₆-C₁₈, arilsulfonilamino C₆-C₁₈, heteroarilacilamino C₅-C₁₈, cicloalquilacilamino C₃-C₁₀, arilaminoacilo C₆-C₁₈, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; y

35 R⁴ es tetrahidrofurano.

En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

40 en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆ y arilacilamino C₆-C₁₈;

45 uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquililo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈, heteroariloxi C₅-C₁₈ y heteroaralquiloxi C₆-C₂₄; y

R⁴ es tetrahidrofurano.

50 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

en la que:

55 R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆;

60 uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄ y arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquililo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y heteroaralquiloxi C₆-C₂₄; y

R⁴ es tetrahidrofurano.

65 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

en la que:

5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en 4-(dimetilamino)-but-2-enamido, 4-(dietilamino)-but-2-enamido, 4-(piperidin-1-il)-but-2-enamido, 4-(morfolin-4-il)-but-2-enamido, 4-(terc-butilamino)-but-2-enamido, 4-(bencilamino)-but-2-enamido, 4-(6-hidroxihexilamino)-but-2-enamido, 4-(2-metoxietilamino)-but-2-enamido, 2-(piperidin-4-iliden)acetamido, 2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamido, 4-(dietanolamino)-but-2-enamido, 4-(N-metilmetoxietilamino)-but-2-enamido, 4-(N-metiletanolamino)-but-2-enamido, 4-(dimetoxietilamino)-but-2-enamido, 4-(N-metil-6-amino-1-hexanolil)-but-2-enamido, 4-(N-metilbencilamino)-but-2-enamido, 2-(1-etilpiperidin-4-iliden)acetamido, 2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida, acrilamido, but-2-enamido, 3-metil-but-2-enamido y 10 2-(pirrolidin-3-iliden)acetamido;

15 uno de R^2 y R^3 es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C_7-C_{24} y arilo C_6-C_{18} sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C_2-C_6 , halógeno, aralquiloxi C_7-C_{24} y heteroaralquiloxi C_6-C_{24} ; y

R^4 es tetrahidrofurano.

20 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

en la que:

25 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino C_1-C_6 , alquenilacilamino C_2-C_6 y arilacilamino C_6-C_{18} ;

30 uno de R^2 y R^3 es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en arilo C_6-C_{18} sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en halógeno, heteroaralquiloxi C_6-C_{24} , alquinilo C_2-C_6 y aralquiloxi C_7-C_{24} ; y

R^4 es tetrahidrofurano.

35 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

en la que:

R^1 es alquenilacilamino C_2-C_6 ;

40 R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo C_3-C_{18} sustituido o sin sustituir; y

R^4 es tetrahidrofurano.

45 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

en la que:

50 R^1 es 2-(piperidin-4-iliden)acetamido;

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo C_3-C_{18} sustituido o sin sustituir; y

55 R^4 es tetrahidrofurano.

En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

60 en la que:

R^1 es alquenilacilamino C_2-C_6 ;

65 uno de R^2 y R^3 es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en arilo C_6-C_{18} sustituido o sin sustituir y heteroarilo C_5-C_{18} sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C_2-C_6 , halógeno, aralquiloxi C_7-C_{24} y ariloxi C_6-C_{18} , y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona del

grupo que consiste en aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; y

R⁴ es hexahidropiridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

- 5 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo o, una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo, en la que:

10 R¹ es 2-(piperidin-4-iliden)acetamido;

uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo es aralquiloxi C₇-C₂₄; y

15 R⁴ es hexahidropiridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

20 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo, en la que:

R¹ es 2-(pirrolidin-3-iliden)acetamido;

25 uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido con ariloxi; y

R⁴ es hexahidropiridilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

30 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

en la que:

35 R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆;

uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; y

40 R⁴ es piridinilo.

45 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,

en la que:

50 R¹ es 2-(piperidin-4-iliden)acetamido;

uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; y

55 R⁴ es piridinilo.

60 En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo, en la que:

R¹ es 2-(pirrolidin-3-iliden)acetamido;

65 uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido con ariloxi C₆-C₁₈; y

R⁴ es piridinilo.

En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo, en la que:

5 R¹ es 4-(dietilamino)-but-2-enamido;

uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es arilo C₆-C₁₈ sustituido con halógeno; y

R⁴ es piridinilo.

10

Métodos de uso

En el presente documento se describe un método para el tratamiento de un paciente que tiene un tumor o para proteger a un paciente del desarrollo de un tumor, que comprende administrar a una animal que lo necesite, tal como un mamífero, especialmente un paciente humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

15

Los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de tumores. Por tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar, prevenir el desarrollo de un tumor, aliviar el crecimiento de células tumorales o destruir las células tumorales. En algunos casos, los compuestos de la invención se administran a un sujeto que tiene un tumor. En un caso, el sujeto es un ser humano. En algunos casos, las células tumorales se ponen en contacto con uno o más compuestos de la invención.

20

Como se comprenderá por un experto habitual en la materia, "necesidad" no es un término absoluto y simplemente implica que el paciente puede beneficiarse del tratamiento del agente antitumoral. Por "paciente" lo que se entiende es un organismo que se beneficia del uso del agente antitumoral. Por ejemplo, cualquier organismo con el cáncer, tal como un carcinoma colorrectal, un carcinoma de próstata, un adenocarcinoma de mama, un carcinoma de pulmón no microcítico, un carcinoma de ovario, mielomas múltiples, un melanoma y similares, puede beneficiarse de la aplicación del agente antitumoral que puede a su vez reducir la cantidad del cáncer presente en el paciente. En un caso, la salud del paciente puede no requerir que se administre un agente antitumoral, pero el paciente aún puede obtener algún beneficio de la reducción del nivel de las células tumorales presentes en el paciente y, por tanto, necesitarlo. En algunos casos, el agente antitumoral es eficaz contra un tipo de tumor, pero no contra otros tipos lo que permite, por tanto, un alto grado de selectividad en el tratamiento del paciente. En la elección de un agente antitumoral de este tipo, los métodos y resultados que se desvelan en los ejemplos pueden ser útiles.

25

30

35

La expresión "agente antitumoral" como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto o composición que incluye el compuesto que reduce la probabilidad de supervivencia de una célula tumoral. En una realización, la probabilidad de supervivencia se determina como una función de una célula tumoral individual. Por tanto, el agente antitumoral aumentará la probabilidad de que una célula tumoral individual muera. En un caso, la probabilidad de supervivencia se determina como una función de una población de células tumorales. Por tanto, el agente antitumoral aumentará las probabilidades de que haya una disminución en la población de células tumorales. En un caso, el agente antitumoral significa el quimioterápico (agente quimioterápico) y otros términos similares.

40

La expresión "agente quimioterápico" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto útil en el tratamiento de la enfermedad neoplásica, tal como el cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes, tales como una mostaza nitrogenada, una etilenimina y una metilmelamina, un sulfonato de alquilo, una nitrosourea y un triazeno, antagonistas del ácido fólico, antimetabolitos del metabolismo de ácidos nucleicos, antibióticos, análogos de pirimidina, 5-fluorouracilo, cisplatino, nucleósidos de purina, aminas, aminoácidos, nucleósidos de triazol, corticoesteroides, un producto natural tal como un alcaloide de la vinca, una epipodofilotoxina, un antibiótico, una enzima, un taxano y un modificador de la respuesta biológica; reactivos diversos, tales como un complejo de coordinación de platino, una antraquinona, una antraciclina, una urea sustituida, un derivado de metilhidrazina o un supresor adrenocortical; o una hormona o un antagonista tal como un adrenocorticoesteroide, una progesterona, un estrógeno, un antiestrógeno, un andrógeno, un antiandrógeno o un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina. Los ejemplos específicos incluyen doxorubicina, 14-hidroxi daunorrubicina, 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina ("Ara-C"), ciclofosfamida, tiotepa, busulfán, citotoxina, taxol, taxotere, metotrexato, cisplatino, melfalán, vinblastina, bleomicina, etopósido, ifosfamida, mitomicina C, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, carboplatino, tenipósido, daunorrubicina, daunorrubicina 10-desmetilada, aminopterina, dactinomina, mitomicina, espiramicina, melfalán y otras mostazas nitrogenadas relacionadas. También se incluyen en esta definición reactivos hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores, tales como tamoxifeno y onapristona.

50

55

60

El agente antitumoral puede actuar directamente sobre una célula tumoral para destruir la célula, inducir la muerte de la célula, para evitar la división de la célula y similares. Como alternativa, el agente antitumoral puede actuar indirectamente en una célula tumoral, tal como mediante la limitación de nutrientes o el suministro de sangre a la célula. Dichos agentes antitumorales son capaces de destruir o suprimir el crecimiento o la reproducción de las células tumorales, tales como un carcinoma de colon, un carcinoma de próstata, un adenocarcinoma de mama, un

65

carcinoma de pulmón no microcítico, un carcinoma de ovario, mielomas múltiples, un melanoma y similares.

La expresión "enfermedad neoplásica" o "neoplasia" como se usa en el presente documento se refiere a una célula o una población de células, incluyendo un tumor o tejido (incluyendo suspensiones de células tales como células de médula ósea y fluidos tales como sangre o suero), que presentan un crecimiento anormal por una proliferación celular mayor que la del tejido normal. Las neoplasias pueden ser benignas o malignas.

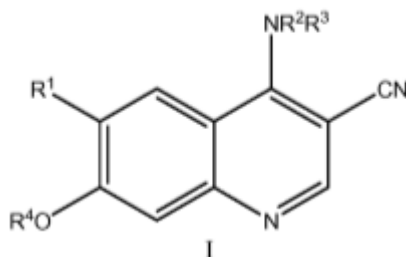
Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento pueden usarse para cualquier paciente sospechoso de tener un crecimiento tumoral benigno o maligno, cáncer u otro crecimiento oncogénico (el "tumor" o "tumores" como se usan en el presente documento incluyen el tumor, tumor sólido, cáncer, células formadoras de tumores diseminados y el crecimiento oncogénico tópico). Los ejemplos del crecimiento incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama; osteosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma y otros tipos de sarcoma; leucemia; tumor del seno; cánceres de ovario, uréter, vejiga, próstata y otros del sistema urogenital; cánceres de colon, esófago y gástrico y otros tipos de cáncer gastrointestinal; cáncer de pulmón; linfoma; mieloma; cáncer de páncreas; cáncer de hígado; cáncer de riñón; cáncer endocrino; cáncer de piel; melanoma; hemangioma; y cáncer del cerebro o el sistema nervioso central (SNC; glioma). Generalmente, el tumor o el crecimiento que se trata pueden ser cualquier tumor primario o secundario o cáncer.

En algunos casos, el cáncer puede ser, por ejemplo, cáncer de mama, sarcoma, leucemia, cáncer de ovario, cáncer de uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, linfoma, mieloma múltiple, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer endocrino, cáncer de piel, melanoma, hemangioma y cáncer del cerebro o del sistema nervioso central (SNC).

En algunos casos, el cáncer puede ser un cáncer resistente a fármacos. El cáncer resistente a fármacos puede presentar, por ejemplo, uno de: sobreexpresión de Bcl-2, nivel reforzado de la bomba de evacuación de P-glicoproteína, un aumento de la expresión de la proteína 1 relacionada con la resistencia a múltiples fármacos codificada por *MRP1*, la reducción de la ingesta de fármacos, el cambio de la diana del fármaco o el aumento de la reparación del daño al ADN inducido por fármacos, el cambio de la vía de la apoptosis o la activación de la enzima citocromo P450. El cáncer resistente a los fármacos puede ser, por ejemplo, mieloma múltiple, sarcoma, linfoma (incluyendo linfoma no Hodgkin), leucemia o cualquier otro tipo de cáncer resistente a fármacos. El cáncer puede ser, por ejemplo, naturalmente resistente a fármacos, o resistente a la quimioterapia, la terapia biológica, la radioterapia o la inmunoterapia. El cáncer puede ser resistente al anticuerpo monoclonal rituximab, Gleevec, velcade, Gleevec, Revlimid, Avastin, Tarceva, Erbitux, bortezomib, talidomida y similares. Otros ejemplos específicos de estirpe celular resistente a fármacos incluyen la estirpe celular MES-SA y derivados resistentes a múltiples fármacos de la misma, tales como MES-SA/Dx5, HL-60 y HL-60/MX2.

Composiciones farmacéuticas

En el presente documento se describe una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable,



en la que:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquínilacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir; y

R⁴ es heterociclilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente solicitud comprende tensioactivos, vehículos, diluyentes, excipientes, agentes de alisado, agentes de suspensión, sustancias formadoras de película y adyuvantes de recubrimiento, fisiológicamente aceptables, o una combinación de los mismos y un compuesto de la invención. Son bien conocidos en la técnica vehículos o diluyentes aceptables para su uso terapéutico y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990).

10 En la composición farmacéutica pueden proporcionarse conservantes, estabilizantes, colorantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, fragancias y similares. Por ejemplo, pueden añadirse como conservantes benzoato de sodio, ácido ascórbico y ésteres de ácido *p*-hidroxibenzoico. Además, pueden usarse antioxidantes y agentes de suspensión.

15 En diversas realizaciones, pueden usarse alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatadores y similares como agentes tensioactivos; pueden usarse sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina, manitol, silicato anhidro ligero, aluminato de magnesio, aluminato de silicato de metil magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de calcio, bicarbonato de calcio, hidrógenofosfato de calcio, hidroximetilcelulosa de calcio y similares como excipientes; pueden usarse estearato de magnesio, talco, aceite hidrogenado como agentes de alisado; pueden usarse aceite de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, soja como agentes de suspensión o lubricantes; ftalato de acetato de celulosa como un derivado de un carbohidrato tal como celulosa o azúcar, o copolímero de acetato de metilo-metarilato como un derivado de polietileno pueden usarse como agentes de suspensión; y plastificantes tales como ftalatos de éster y similares pueden usarse como agentes de suspensión.

25 Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, la administración oral, rectal, transmucosa, tópica o intestinal; la entrega parenteral, incluyendo las inyecciones intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, así como las inyecciones intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal o intraocular. El compuesto puede administrarse en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo la electromigración) y similares para la administración prolongada y/o temporizada, pulsante a una tasa predeterminada.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud pueden fabricarse de la manera que es conocida por sí misma, por ejemplo, por medio procesos de mezclado, disolución, granulación, grajeado, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos convencionales.

35 Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente solicitud pueden formularse, por tanto, de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en la preparación que puede usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos pueden usarse como adecuados y como se entiende en la técnica.

40 Pueden prepararse inyectables en formas convencionales, bien como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Son excipientes adecuados, por ejemplo, agua, solución salina, glucosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades menores de sustancias adyuvantes no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes tamponantes del pH y similares. Los tampones fisiológicamente compatibles incluyen, pero no se limitan a, solución de Hank, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Si se desea, pueden usarse preparaciones potenciadoras de la absorción (tales como liposomas).

50 Para la administración transmucosa, pueden usarse penetrantes apropiados para permear la barrera en la formulación.

55 Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua, incluyen solución acuosa de los compuestos activos en forma hidrosoluble. Además, pueden prepararse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipotrópicos adecuados incluyen aceite graso tal como aceite de sésamo u otros aceites orgánicos tales como aceite de soja, aceite de pomelo o aceite de almendras o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. La suspensión para inyección acuosa puede contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, agentes estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril apirógena, antes de su uso.

Para la administración oral, el compuesto puede formularse fácilmente combinando el compuesto activo con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que el compuesto de la invención se formule como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pomadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que se trate. La preparación farmacéutica para su uso oral puede obtenerse combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Son excipientes adecuados, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, solución de lacado y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos. Para este propósito, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, solución de lacado y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas, hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras de ajuste a presión pueden contener principios activos mezclados con una carga tal como azúcar, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los principios activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceite graso, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o comprimidos para chupar formulados de manera convencional.

Para la administración por inhalación, el compuesto de la invención se entrega convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol a partir de los envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para entregar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

En la presente invención se desvelan adicionalmente diversas composiciones farmacéuticas bien conocidas en la técnica farmacéutica para usos que incluyen la entrega intraocular, intranasal e intraauricular. Se conocen en general en la técnica, penetrantes adecuados para estos usos. Las composiciones farmacéuticas para la entrega intraocular incluyen la solución acuosa oftálmica de los compuestos activos en forma hidrosoluble, tal como colirios, o en goma de gelano o hidrogeles; pomadas oftálmicas; suspensiones oftálmicas, tales como micropartículas, partículas poliméricas pequeñas que contienen fármaco que están suspendidas en un medio de vehículo líquido, formulaciones solubles en lípidos y microesferas; e insertos oculares. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas se formulan con más frecuencia y preferentemente para que sean estériles, isotónicas y tamponadas para la estabilidad y comodidad. Las composiciones farmacéuticas para la entrega intranasal pueden incluir también gotas y pulverizaciones preparadas con frecuencia para simular en muchos aspectos las secreciones nasales para asegurar el mantenimiento de la acción ciliar normal. Como es bien conocido para un experto habitual en la materia, las formulaciones adecuadas son con más frecuencia y preferentemente isotónicas, ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5,5 a 6,5, e incluyen con más frecuencia y preferentemente conservantes antimicrobianos y estabilizantes de fármacos apropiados. Las formulaciones farmacéuticas para la entrega intraauricular incluyen suspensiones y pomadas para la aplicación tópica en el oído. Los disolventes habituales para dichas formulaciones aurales incluyen glicerina y agua.

El compuesto también puede formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, incluyendo bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, el compuesto también puede formularse en forma de una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, el compuesto puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite

aceptable) o resinas de intercambio iónico, o derivados escasamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal poco soluble.

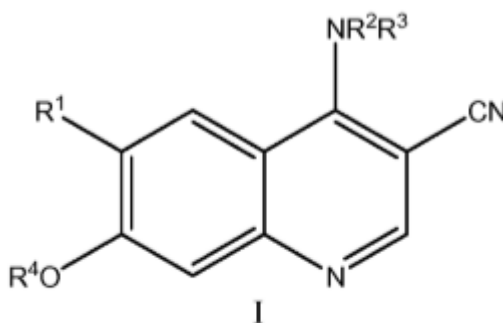
5 Para los compuestos hidrófobos, un vehículo farmacéutico adecuado puede ser un sistema cosolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. Un sistema cosolvente habitual utilizado es el sistema cosolvente VPD, que es una solución de alcohol bencílico al 3 % p/v, 8 % p/v del tensioactivo no polar POLISORBATO 80™ y polietilenglicol 300 al 65 % p/v, completado hasta el volumen en etanol absoluto. Naturalmente, las proporciones de un sistema cosolvente pueden variarse considerablemente sin destruir su solubilidad y toxicidad. Además, la identidad del cosolvente puede variarse, por ejemplo, pueden usarse otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de POLISORBATO 80™; el tamaño de fracción de polietilenglicol puede variarse; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar el polietilenglicol, por ejemplo, polietileno pirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

15 Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de entrega para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de entrega o excipientes para fármacos hidrófobos. También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque por lo general a costa de una mayor toxicidad. Además, los compuestos pueden entregarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por un experto habitual en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar el compuesto durante unas pocas semanas y hasta más de 100 días.

25 Pueden administrarse agentes destinados a administrarse por vía intracelular usando técnicas bien conocidas para un experto habitual en la materia. Por ejemplo, dichos agentes pueden encapsularse en liposomas. Todas las moléculas presentes en una solución acuosa en el momento de la formación del liposoma se incorporan en el interior acuoso. El contenido de los liposomas está protegido del microentorno externo y, debido a que los liposomas se funden con las membranas celulares, se entregan eficientemente en el citoplasma celular. El liposoma puede estar recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas se dirigirán a y se recogerán selectivamente por el órgano deseable. Como alternativa, pueden administrarse directamente por vía intracelular moléculas orgánicas hidrófobas pequeñas.

Métodos de tratamiento y uso

35 En el presente documento se describen un método para el tratamiento y/o la prevención de un tumor en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,



40 en la que:

45 R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquinilacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

50 o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir; y

R⁴ es heterociclilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

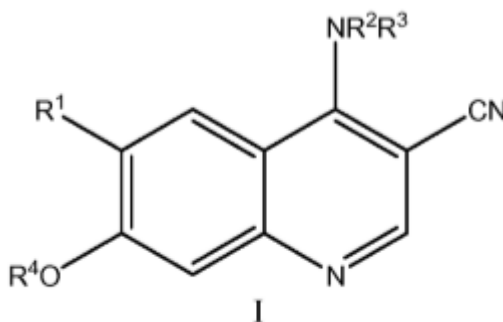
55 En algunos casos, el mamífero en el método para el tratamiento y/o la prevención de tumores es un ser humano.

En algunos casos, el receptor tirosina cinasa en el método para el tratamiento y/o la prevención de tumores en un mamífero presenta sobreexpresión o mutación.

5 En algunos casos, el receptor tirosina cinasa en el método para el tratamiento y/o la prevención de tumores en un mamífero es de la familia erbB.

En algunos casos, la familia erbB en el método para el tratamiento y/o la prevención de un tumor en un mamífero se selecciona entre EGFR y/o Her2.

10 En el presente documento se describe un método para la inhibición del crecimiento de células tumorales, que comprende poner en contacto las células tumorales con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,



15

en la que:

20 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquinilacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;

25 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir; y

R^4 es heterociclilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

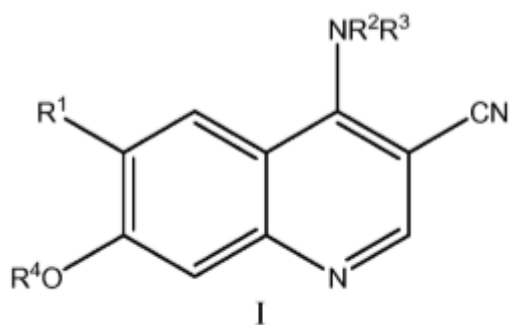
30 En algunos casos, el receptor tirosina cinasa en el método para la inhibición del crecimiento de células tumorales presenta sobreexpresión o mutación.

En algunos casos, el receptor tirosina cinasa en el método para la inhibición del crecimiento de células tumorales es de la familia erbB.

35

En algunos casos, la familia erbB en el método para la inhibición del crecimiento de células tumorales se selecciona entre EGFR y/o Her2.

40 En el presente documento se describe un método para la inhibición de la sobreexpresión o mutación de un receptor tirosina cinasa en un mamífero, que comprende poner en contacto el receptor tirosina cinasa con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,



en la que:

5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquinilacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;

10 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

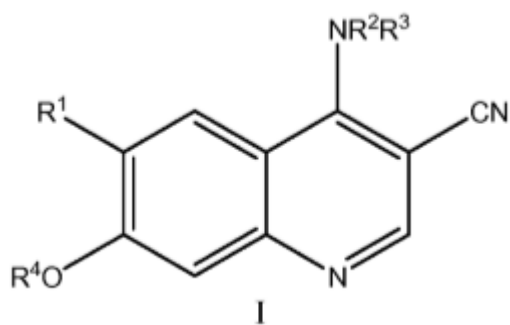
o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir; y

15 R⁴ es heterociclilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

En algunos casos, el receptor tirosina cinasa en el método para la inhibición de la sobreexpresión o mutación de un receptor tirosina cinasa en un mamífero es de la familia erbB.

20 En algunos casos, la familia erbB en el método para la inhibición de la sobreexpresión o mutación de un receptor tirosina cinasa en un mamífero se selecciona entre EGFR y/o Her2.

25 En el presente documento se describe un método para el tratamiento y/o la prevención de la anomalía fisiológica provocada por la sobreexpresión o mutación de un receptor tirosina cinasa en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, o un profármaco del mismo,



30 en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino sustituido o sin sustituir, alquenilacilamino sustituido o sin sustituir, alquinilacilamino sustituido o sin sustituir, arilacilamino sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir;

35 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir; y

40 R⁴ es heterociclilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

En algunos casos, el receptor tirosina cinasa en el método para el tratamiento y/o la prevención de la anomalía fisiológica provocada por la sobreexpresión o mutación de un receptor tirosina cinasa en un mamífero es de la

familia erbB.

En algunos casos, la familia erbB en el método para el tratamiento y/o la prevención de la anomalía fisiológica provocada por la sobreexpresión o mutación de un receptor tirosina cinasa en un mamífero se selecciona entre EGFR y/o Her2.

En algunos casos, la anomalía fisiológica en el método para el tratamiento y/o la prevención de la anomalía fisiológica provocada por la sobreexpresión o mutación de un receptor tirosina cinasa en un mamífero es un tumor.

10 Métodos de administración

El compuesto o composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente por cualquier medio adecuado. Los ejemplos no limitantes de métodos de administración incluyen, entre otros, (a) la administración a través de vías orales, que incluye la administración en cápsula, comprimido, gránulo, aerosol, jarabe u otras formas de este tipo; (b) la administración a través de vías no orales, tales como rectal, vaginal, intrauretral, intraocular, intranasal o intraauricular, que incluye la administración en forma de una suspensión acuosa, una preparación oleosa o similar, o en forma de un goteo, pulverización, supositorio, pomada, ungüento o similar; (c) la administración a través de inyección, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intradérmica, por vía intraorbital, por vía intracapsular, por vía intraespinal, por vía intraesternal o similar, incluyendo la entrega por bomba de infusión; (d) la administración local tal como mediante inyección directamente en el área renal o cardíaca, por ejemplo, mediante implantación de depósito; así como (e) la administración por vía tópica; como se considere apropiado por un experto habitual en la materia para poner el compuesto de la invención en contacto con tejido vivo.

La vía más adecuada depende de la naturaleza y la gravedad de la afección que se trata. Un experto habitual en la materia también conoce la determinación de métodos de administración (bucal, intravenosa, por inhalación, subcutánea, rectal y similar), la forma de dosificación, los excipientes farmacéuticos adecuados y otros eventos con respecto a la entrega del compuesto a un sujeto que lo necesite.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración incluyen las composiciones en las que el principio activo está contenido en una cantidad eficaz para conseguir su propósito pretendido. La cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica desvelada en el presente documento requerida como una dosis depende de la vía de administración, del tipo de animal, incluyendo un ser humano, que se trata, y de las características físicas del animal específico considerado. La dosis puede adaptarse para conseguir un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación simultánea y otros factores que los expertos en las materias médicas reconocerán. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad del compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está bien dentro de la habilidad de un experto habitual en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Como será fácilmente evidente para un experto en la materia, la dosificación útil *in vivo* que se ha de administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso y la especie de mamífero tratada y del uso específico para el que se emplea el compuesto. La determinación del nivel de cantidad eficaz, es decir, los niveles de dosificación necesarios para conseguir los resultados deseados, puede lograrse por un experto habitual en la materia usando métodos farmacológicos habituales. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas del compuesto comienzan a niveles de dosificación más bajos, aumentándose el nivel de dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. Como alternativa, puede usarse un estudio *in vitro* aceptable para establecer las dosis útiles y las vías de administración de las composiciones identificadas por los presentes métodos usando los métodos farmacológicos establecidos.

En estudios en animales no humanos, las aplicaciones de compuestos potenciales comienzan a niveles de dosificación más altos, disminuyéndose la dosis hasta que ya no se consigue el efecto deseado o desaparecen los efectos secundarios adversos. La dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y de la indicación terapéutica. Normalmente, la dosis puede ser de entre aproximadamente 10 µg/kg y 500 mg/kg de peso corporal, preferentemente de entre aproximadamente 100 µg/kg y 200 mg/kg de peso corporal. Como alternativa, las dosis pueden basarse y calcularse sobre el área superficial del paciente, como se entiende por un experto habitual en la materia.

La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación de las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser elegidas por el médico individual en vista del estado del paciente. Normalmente, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser de aproximadamente 0,5 mg/kg a 1000 mg/kg de peso corporal del paciente. La dosificación puede ser una sola o una serie de dos o más proporcionadas en el curso de uno o más días, como lo necesite el paciente. En casos en los que se han establecido dosificaciones humanas para los compuestos para al menos algunas afecciones, la presente invención usará esas mismas dosificaciones, o dosificaciones que estén entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 500 %, más preferentemente del

25 % y el 250 %) de la dosificación humana establecida. Cuando no se establece una dosificación humana, como es el caso para los compuestos farmacéuticos recién descubiertos, una dosificación humana adecuada puede inferirse a partir de valores de DE_{50} o DI_{50} , u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, como se cuantificó mediante estudios de toxicidad y estudio de eficacia en animales.

5 Cabe señalar que el médico especialista sabría cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a la toxicidad y a la disfunción de órganos. Por el contrario, el médico especialista también sabrá ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (evitando la toxicidad). La magnitud de una
10 dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección que se trata y con la vía de administración. La gravedad de la afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, mediante métodos de evaluación del pronóstico convencionales. Además, la dosis, y quizás la frecuencia de la dosis, también variará de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Puede usarse un programa comparable al que se ha analizado anteriormente en medicina veterinaria.

15 Aunque la dosificación exacta se determinará sobre una base fármaco a fármaco, en la mayoría de los casos, pueden hacerse algunas generalizaciones en cuanto a la dosificación. La pauta posológica de dosificación diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de 0,1 mg a 2000 mg de cada principio activo, preferentemente de 1 mg a 1000 mg de cada principio activo, por ejemplo, de 5 mg a 500 mg de cada principio activo. En otras realizaciones, una dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular de cada principio
20 activo de entre 0,01 mg y 1000 mg, preferentemente de entre 0,1 mg y 800 mg, por ejemplo, se usa de 1 mg a 200 mg. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse en forma de la base libre. En algunas realizaciones, el compuesto se administra de una a cuatro veces por día. Como alternativa, las composiciones de la presente invención pueden administrarse por infusión intravenosa continua, preferentemente a una dosis de cada principio activo de hasta 1000 mg por día. Como se comprenderá por
25 un experto habitual en la materia, en ciertas situaciones, puede ser necesario administrar el compuesto desvelado en la presente invención en cantidades que exceden, o incluso exceden con mucho, el intervalo de dosificación preferido anterior con el fin de tratar eficaz y agresivamente enfermedades o infecciones particularmente agresivas. En algunas realizaciones, el compuesto se administrará durante un periodo de terapia continua, por ejemplo una semana o más, o durante meses o años.

30 La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores o la concentración eficaz mínima (CEM). La CEM variará para cada compuesto, pero la CEM puede estimarse a partir de datos *in vitro*. La dosificación necesaria para conseguir la CEM dependerá de las características individuales de la vía de administración. Sin embargo, pueden usarse ensayos de HPLC o ensayos biológicos para determinar las concentraciones plasmáticas.

35 Los intervalos de dosificación también pueden determinarse usando el valor de CEM. Las composiciones pueden administrarse usando una pauta posológica que mantenga niveles plasmáticos por encima de la CEM durante el 10-90 % del tiempo, preferentemente durante el 30-90 % del tiempo y más preferentemente durante el 50-90 % del tiempo.

En caso de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

45 La cantidad de la composición administrada puede ser dependiente del sujeto que está siendo tratado, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, la manera de administración y del criterio del médico prescriptor.

Los compuestos desvelados en la presente solicitud pueden evaluarse para determinar la eficacia y toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los
50 compuestos, que comparten ciertos restos químicos, puede establecerse mediante la determinación de la toxicidad *in vitro* hacia una estirpe celular, tal como una estirpe celular de mamífero y, preferentemente, una estirpe celular humana. Los resultados de dichos estudios son con frecuencia predictivos de la toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, seres humanos. Como alternativa, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos o monos y similares, puede determinarse usando métodos
55 conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse usando varios métodos reconocidos en la técnica, tales como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en humanos. Existen modelos *in vitro* reconocidos en la técnica para casi todas las clases de afecciones, incluyendo, pero no limitadas a, cáncer, enfermedad cardiovascular y diversas disfunciones inmunitarias. De forma similar, pueden usarse modelos animales aceptables para establecer la eficacia de productos químicos para el tratamiento de dichas afecciones. Cuando se
60 selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto puede guiarse por el estado de la técnica para elegir un modelo, una dosis y una vía de administración y una pauta posológica adecuados. Por supuesto, también pueden usarse ensayos clínicos en humanos para determinar la eficacia de un compuesto en seres humanos.

65 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El envase puede, por ejemplo, comprender una lámina metálica o de plástico, tal como un envase blíster. El envase o dispensador puede ir

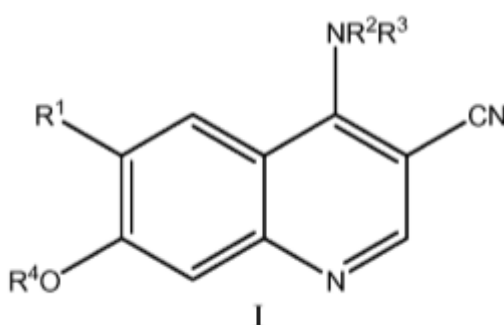
acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado al recipiente en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, aviso que es reflejo de la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para la administración humana o veterinaria. Dicha notificación, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la

5 Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos para fármacos con receta o el prospecto del producto aprobado. También pueden prepararse composiciones que comprenden el compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible, colocado en un recipiente apropiado y etiquetado para el tratamiento de una afección indicada.

10 Preparación de compuestos

El proceso de preparación de un compuesto de la presente invención se ilustra a modo de ejemplo en el siguiente esquema de reacción. El compuesto es un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

15



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno como se definen en la presente solicitud.

20 Se entiende que la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o las variables de las fórmulas representadas son tolerables solo si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables.

También se apreciará por un experto habitual en la materia que en el proceso que se describe a continuación puede ser necesario proteger grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (tal como terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiraniilo, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen terc-butilcarbonilo, carboxibencilo, fluorenilmetoxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen $-C(O)-R''$ (donde R'' es alquilo, arilo o aralquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o aralquilo.

25
30

Puede añadirse o eliminarse un grupo protector de acuerdo con las técnicas convencionales, que son bien conocidas por un experto habitual en la materia y como se describen en el presente documento.

35 El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T. W. y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª Ed., Wiley. El grupo protector puede ser una resina de polímero tal como una resina Wang o resina de cloruro de 2-clorotritilo.

También se apreciará por un experto habitual en la materia que, aunque dichos derivados protegidos de los compuestos de la presente invención pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pueden administrarse a un mamífero y metabolizarse posteriormente en el cuerpo para formar compuestos de la invención que sean farmacológicamente activos. Por tanto, dichos derivados pueden describirse como "profármacos".

40

El siguiente esquema de reacción ilustra métodos para fabricar compuestos de la presente invención. Se entiende que un experto habitual en la materia sería capaz de fabricar estos compuestos por métodos similares o mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. También se entiende que un experto habitual en la materia usaría componentes de partida adecuados en una forma similar a como se describe a continuación, y modificaría los parámetros de síntesis según sea necesario, con el fin de fabricar otros compuestos de fórmula I que no se ilustren explícitamente en lo sucesivo en el presente documento. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales habituales o pueden sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por un experto habitual en la materia o pueden prepararse como se describe en la presente invención.

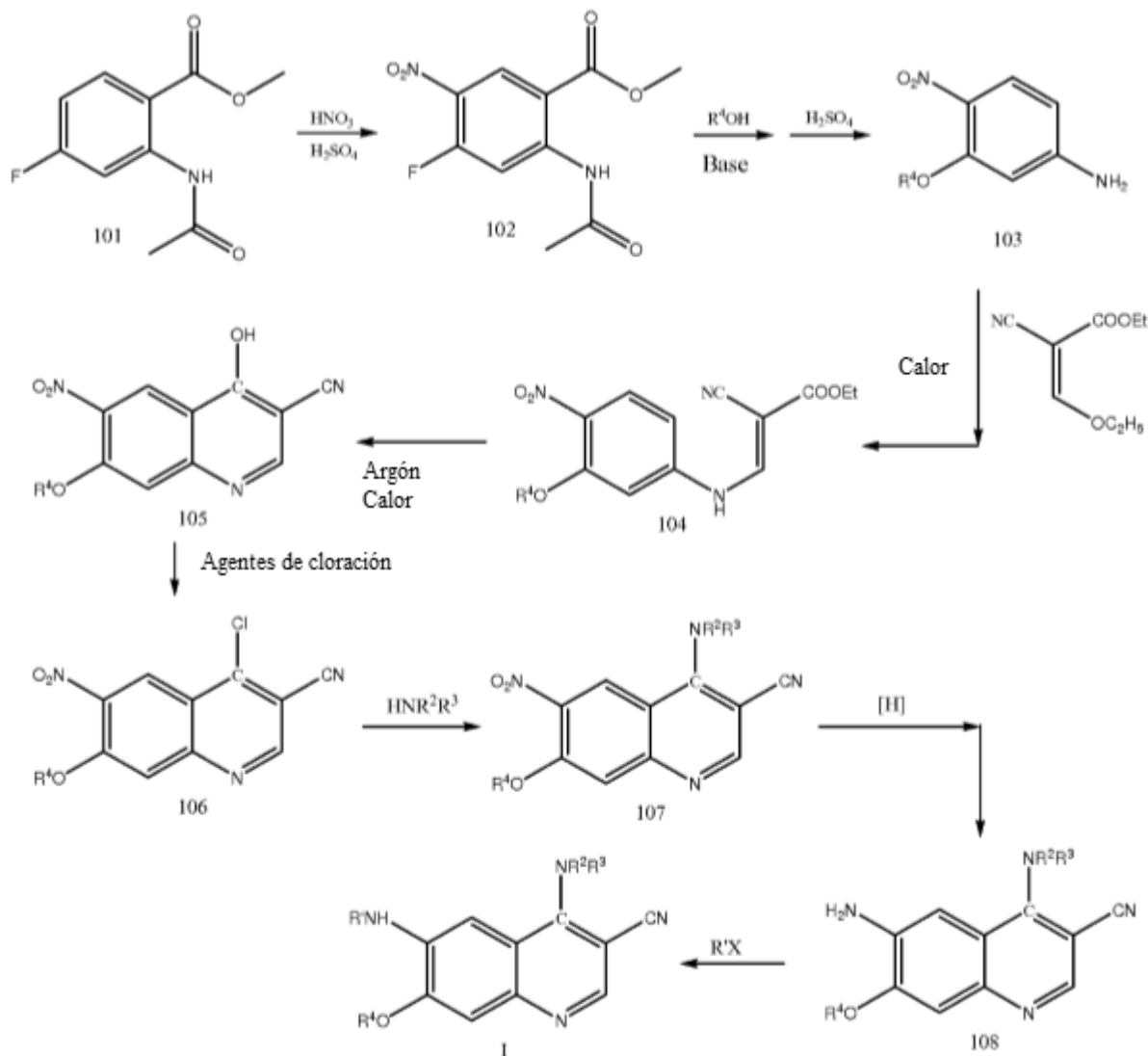
45
50

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen en el siguiente esquema de reacción como en la Memoria Descriptiva.

55 En general, los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general como se describe

en el Esquema de Reacción 1.

Esquema de reacción 1



5

En el Esquema de Reacción 1, R^1 representa alquilalilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilalilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquilalililo $\text{C}_2\text{-C}_6$, arilalilililo $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. Todos los compuestos pueden estar presentes en forma de un estereoisómero, un isómero cis-trans, un tautómero o una mezcla de los mismos.

10

Como se describe a continuación, el compuesto de fórmula (101) se somete a nitración para obtener el derivado nitrado de fórmula (102). El agente de nitración puede ser un ácido mixto de ácido nítrico y ácido sulfúrico, ácido nítrico concentrado y preferentemente un ácido mixto. Es bien sabido por un experto habitual en la materia cómo seleccionar las condiciones de una reacción de nitración.

15

El compuesto de fórmula (102) reacciona con alcohol de fórmula R^4OH en presencia de una base. El compuesto resultante se trata con ácido sulfúrico concentrado, ácido clorhídrico concentrado, ácido fosfórico concentrado y similares, para obtener el compuesto de fórmula (103). Una base que puede usarse en la presente invención incluye, pero no se limita a LiOH , NaOH , KOH , etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares.

20

El compuesto de fórmula (103) reacciona con 2-ciano-3-etoxi acrilato de etilo en un disolvente para obtener el compuesto de fórmula (104). El disolvente que puede usarse en esta reacción incluye, pero no se limita a, diclorometano, tolueno y similares.

25

El compuesto de fórmula (104) se calienta en un disolvente en presencia de gas inerte para obtener el compuesto de fórmula (105). El disolvente que puede usarse en esta reacción incluye, pero no se limita a, Dowtherm A y similares.

El compuesto de fórmula (105) reacciona con un agente de cloración para obtener el compuesto de fórmula (106). El agente de cloración que puede usarse en la presente invención incluye, pero no se limita a, HCl, SOCl₂, PCl₃, PCl₅, POCl₃, COCl₂ y similares.

5 El compuesto de fórmula (106) reacciona con una amina de fórmula HNR²R³ para obtener el compuesto de fórmula (107). El grupo nitro en el compuesto de fórmula (107) se reduce a un grupo amino con una reacción de reducción para obtener el compuesto de fórmula (108). El agente reductor que puede usarse en esta reacción incluye, pero no se limita a, hidrógeno, Zn/CH₃COOH, SnCl₂, Na₂S_x, NaSO₃, hidrazina y similares. Como alternativa, puede usarse un proceso de reducción electroquímica.

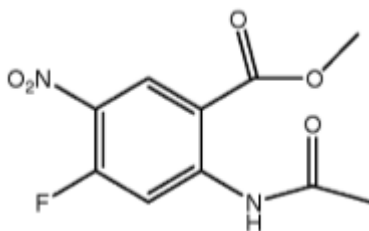
El compuesto de fórmula (108) reacciona con R'X, en el que X representa Cl, Br, F, OMs o OTs para obtener el compuesto de fórmula I de la presente invención.

15 En las siguientes preparaciones para la preparación de intermedios de un compuesto de fórmula general I y los siguientes ejemplos con respecto a un compuesto de fórmula I, los números de serie utilizados de los compuestos no se corresponden con los números de serie de los compuestos descritos en el Esquema de Reacción anterior.

Las abreviaturas en la siguiente descripción de los métodos de preparación son como se indican a continuación:
 20 Dowtherm A: una mezcla de bifenilo y bifenil éter; DCM: diclorometano; THF: tetrahidrofurano; DIEA: diisopropiletilamina; DMF: N,N-dimetil carboxamida; NBS: bromosuccinimida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DCC: dicitclohexilcarbodiimida; Boc: terc-butoxicarbonilo; Fmoc: 9-fluorenilmetoxicarbonilo; Ms: metanosulfonilo; Ts: *p*-toluenosulfonilo; Su: succinilimida; At: 7-azobenzotriazol-1-ilo; Bt: benzotriazol-1-ilo; CBZ: benciloxicarbonilo; Tyr: tirosina; Glu: glutamato.

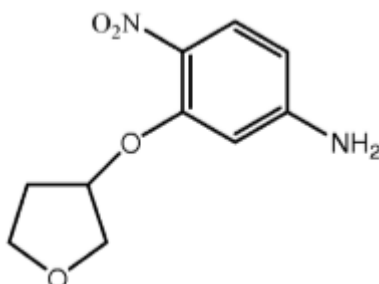
25 A menos que se indique específicamente, todos los instrumentos de medición del espectro de RMN-H¹ utilizados en los ejemplos en la presente solicitud son un espectrómetro de resonancia magnética nuclear de 400 MHz.

30 PREPARACIÓN 1
2-ACETILAMINO-4-FLUORO-5-NITRO-BENZOATO DE METILO



35 A un matraz de tres bocas (2.000 ml) se le añadió ácido nítrico concentrado (500 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (500 ml) gota a gota a la mezcla con agitación mecánica. Después de la adición, la temperatura de la mezcla resultante se mantuvo por debajo de 15 °C. Se añadió lentamente 2-acetilamino-4-fluoro-benzoato de metilo (105,5 g, 0,5 mol). La mezcla resultante se mantuvo en un baño de hielo-agua durante 40 min con agitación. Después, la mezcla se vertió en agua helada (8 l). Precipitó un gran número de sólidos de color amarillo. La mezcla se mantuvo durante 10 min y se filtró al vacío. La torta del filtro se lavó con porciones de agua y después se transfirió en agua (2 l). El pH de la solución se ajustó a 7 con licor amoniacal con agitación y se filtra al vacío. La torta del filtro se secó mediante horneado y se recristalizó con acetato de etilo.

45 PREPARACIÓN 2
4-NITRO-3-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)-BENCENAMINA

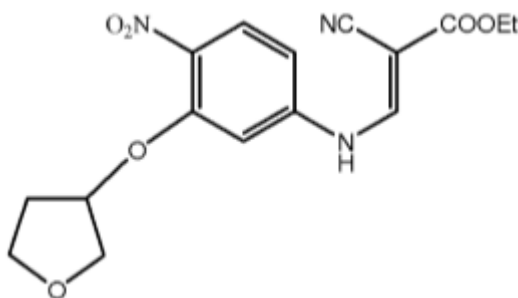


A un matraz de reacción de una sola boca (100 ml) se le añadió 3-hidroxitetrahidrofurano (27 ml, 400 mmol) en

atmósfera de argón. Al matraz se le añadió terc-butóxido de potasio (15,9 g, 150 mmol) en lotes con agitación. La mezcla resultante se calentó a la temperatura de 75 °C y se agitó. Después de 15 min, el sólido de color blanco sustancialmente desapareció. Se añadió lentamente 2-acetilamino-4-fluoro-5-nitro-benzoato de metilo (25,6 g, 100 mmol) en lotes a la solución. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó y se agitó durante 50 min adicionales. La reacción se detuvo. La mezcla se enfrió ligeramente y se vertió en agua (500 ml). Precipitó un gran número de sólidos de color rojo. El pH de la solución se ajustó a 3 con ácido clorhídrico (2 N). Los sólidos se volvieron de color amarillo. La solución se extrajo con acetato de etilo tres veces (en total 800 ml). La capa acuosa se desechó. Las capas de acetato de etilo se combinaron y se lavaron una vez con agua (300 ml) y una vez con solución saturada de NaCl (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ durante media hora, se filtró y evaporó por rotación a sequedad. La sustancia resultante se secó con una bomba de aceite para proporcionar una espuma de color rojizo.

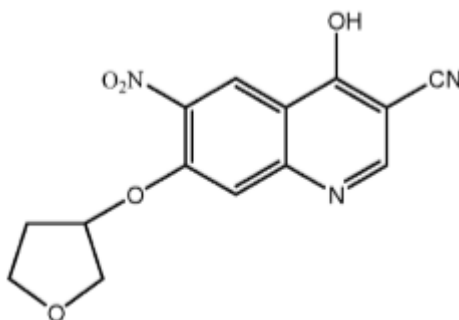
Se añadió ácido sulfúrico concentrado (200 ml) gota a gota en agua (300 ml) en un baño de hielo-agua. El ácido resultante se vertió en la espuma de color rojizo. La mezcla se agitó durante 4,5 h en un baño de aceite a la temperatura de 110 °C. La reacción se detuvo. La solución de reacción se vertió en agua helada (2 l). La mezcla se agitó en un baño de agua con hielo. El pH de la solución resultante se ajustó a 9 con licor amoniacal. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con agua (500 ml), solución saturada de NaHCO₃ (500 ml) y solución saturada de NaCl (500 ml), sucesivamente. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ durante media hora. La mezcla se filtró y se evaporó por rotación a sequedad. La sustancia resultante se purificó con cromatografía en columna (eluyente: diclorometano:acetato de etilo = 2:5) para proporcionar un sólido de color amarillo. Rendimiento: 11,5 g, 51 %.

PREPARACIÓN 3
2-CIANO-3-(4-NITRO-3-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)-FENILAMINO)ACRILATO DE (E/Z)-ETILO



A un matraz de reacción de una sola boca (250 ml) se le añadieron 4-nitro-3-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)-bencenamina (7,966 g, 35,722 mmol), 2-ciano-3-etoxi acrilato de (E/Z)-etilo (8,452 g, 50,0 mmol) y tolueno (146 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 16 h en un baño de aceite a la temperatura de 115 °C. La reacción se detuvo. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo-agua y se filtró al vacío. La torta del filtro se lavó con agua madre, tolueno (200 ml) y éter etílico anhidro, sucesivamente. La torta del filtro se bombeó a sequedad para proporcionar un sólido de color amarillo (11,5 g). La sustancia resultante se recrystalizó con etilenglicol monometil éter para proporcionar un cristal de color amarillo (9,95 g). Rendimiento: 80,5 %.

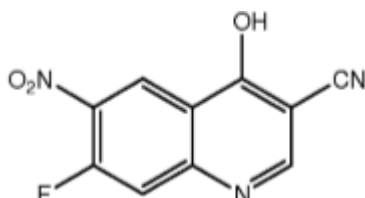
PREPARACIÓN 4A
4-HIDROXI-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



A un matraz de tres bocas (2.000 ml) en atmósfera de argón se le añadió 2-ciano-3-(4-nitro-3-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)fenilamino)-acrilato de (E/Z)-etilo (17,09 g, 49,251 mmol). Al matraz se le añadió Dowtherm A (600 ml) en atmósfera de argón. Después de 10 min, la mezcla se calentó. La mezcla se agitó a la temperatura de aproximadamente 256 °C durante 2 h. La mezcla resultante se dejó reposar para que se enfriara a temperatura ambiente. Precipitaron sólidos de color amarillo. Se añadió éter etílico anhidro (360 ml) a la mezcla. La mezcla

resultante se agitó durante 15 min a la temperatura ambiente y se filtró al vacío. La torta del filtro se lavó con éter etílico anhidro y se secó en el aire. La torta del filtro se disolvió en THF (40 ml). La solución se agitó y se calentó a reflujo a la temperatura de 85 °C durante 1 h, se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró al vacío. La torta del filtro resultante se lavó con licor madre y se secó en el aire. La sustancia resultante se recristalizó con etilenglicol monometil éter para proporcionar un sólido de color gris (6,485 g). Rendimiento: 43,7 %.

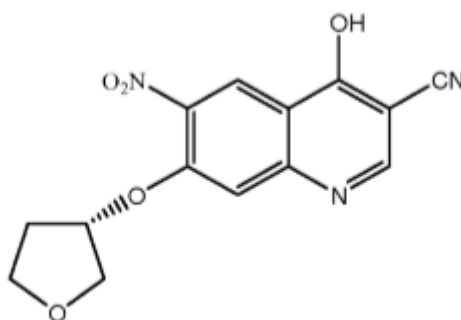
PREPARACIÓN 4B
7-FLUORO-4-HIDROXI-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO



10

El compuesto del título se preparó con 3-fluoro-4-nitrobenzenamina como material de partida de acuerdo con los procesos de la Preparación 3 y la Preparación 4a.

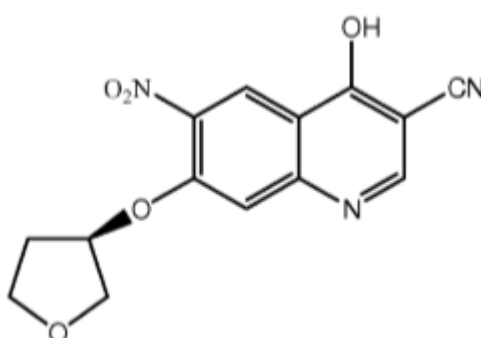
PREPARACIÓN 4C
(S)-4-HIDROXI-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



15

20 El compuesto del título se preparó con (S)-4-hidroxi-6-nitro-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolina-3-carbonitrilo como material de partida de acuerdo con los procesos de la Preparación 3 y la Preparación 4a.

PREPARACIÓN 4D
(R)-4-HIDROXI-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO

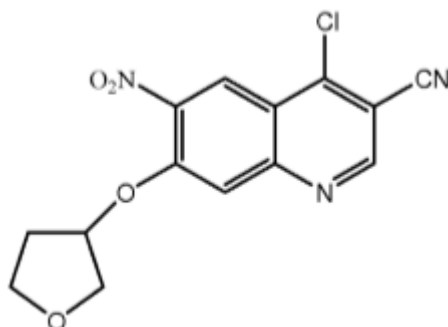


25

El compuesto del título se preparó con (R)-4-hidroxi-6-nitro-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolina-3-carbonitrilo como material de partida de acuerdo con los procesos de la Preparación 3 y la Preparación 4a.

30

PREPARACIÓN 5A
4-CLORO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



5

A un matraz de reacción de una sola boca (100 ml) se le añadieron 4-hidroxi-6-nitro-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolína-3-carbonitrilo (1,8 g, 3 mmol) y POCl_3 (10 ml) en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a la temperatura de 105 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h. Después se detuvo la reacción. La mezcla resultante se evaporó por rotación a sequedad. Se añadió DCM (20 ml) para disolver la mezcla resultante. La solución se vertió en una solución de la mezcla enfriada de DCM (200 ml) y solución saturada de K_2CO_3 (60 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min. La solución se extrajo y la capa acuosa se desechó. La capa de DCM se lavó con agua (150 ml) y solución saturada de NaCl (150 ml), sucesivamente. La sustancia resultante se secó sobre MgSO_4 durante media hora, se filtró, se evaporó por rotación a sequedad y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo (1,771 g). Rendimiento: 92,7 %.

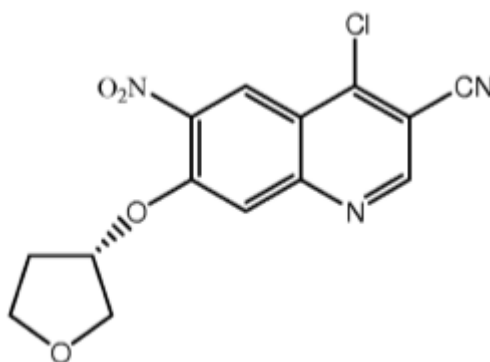
10

15

Los compuestos de la Preparación 5b y la Preparación 5c se prepararon con los compuestos obtenidos a partir de la Preparación 4c y la Preparación 4d como materiales de partida, respectivamente, de acuerdo con el proceso de la Preparación 5a.

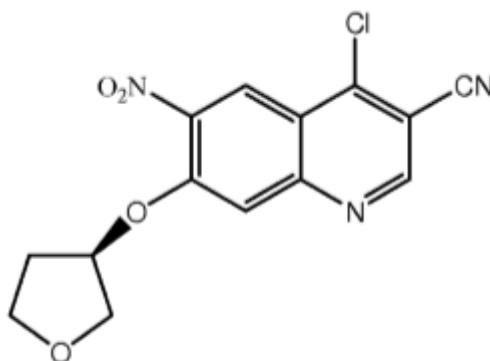
20

PREPARACIÓN 5B
(S)-4-CLORO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



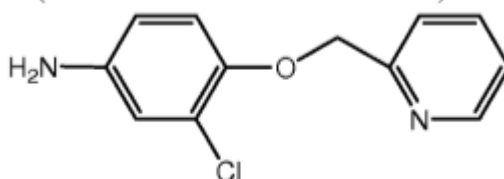
25

PREPARACIÓN 5C
(R)-4-CLORO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



30

PREPARACIÓN 6A
3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)BENCENAMINA



5

A un matraz de reacción se le añadieron 2-cloro-4-terc-butilcarbonilamino-fenol (24,35 g, 100 mmol), clorhidrato de 2-clorometilpiridina (32,8 g, 200 mmol), carbonato de potasio (41,4 g, 300 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (1,107 g, 3 mmol). Al matraz se le añadió DMF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó. Después de que la reacción finalizara, la solución de reacción se vertió en agua (1 l). La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas de acetato de etilo se combinaron. La capa orgánica resultante se lavó con agua (500 ml) y solución salina saturada (500 ml), sucesivamente. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro durante 30 min, se filtró y se evaporó por rotación a sequedad. La sustancia resultante se purificó con cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo:éter de petróleo = 1:) para proporcionar N-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenil)-terc-butoxiacilamina.

15

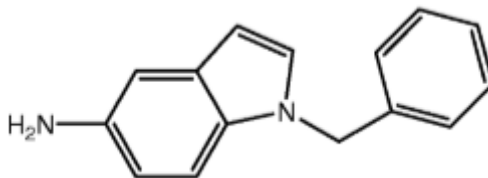
A un matraz de reacción se le añadió N-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenil)-terc-butoxiacilamina. Se disolvió N-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenil)-terc-butoxiacilamina con TFA al 20 % en DCM (50 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente. Después de que la reacción finalizara, el disolvente se evaporó por rotación. El residuo se disolvió en DCM (200 ml). La solución resultante se lavó con carbonato de sodio saturado tres veces (200 ml, 3 veces), con agua (200 ml) una vez, con solución salina saturada (200 ml) una vez, sucesivamente. La sustancia resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó por rotación para proporcionar el producto objetivo.

20

Los compuestos de la Preparación 6b a la Preparación 6g se prepararon con diferentes materiales de partida de acuerdo con un proceso similar al de la Preparación 6a.

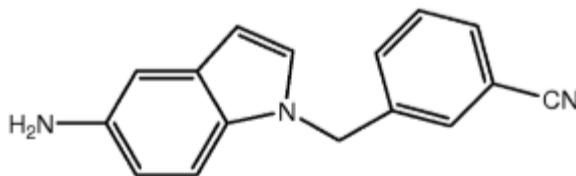
25

PREPARACIÓN 6B
1-BENCIL-1H-INDOL-5-AMINA



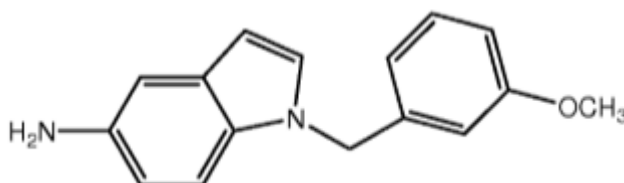
30

PREPARACIÓN 6C
3-((5-AMINO-1H-INDOL-1-IL)METIL)BENZONITRILLO



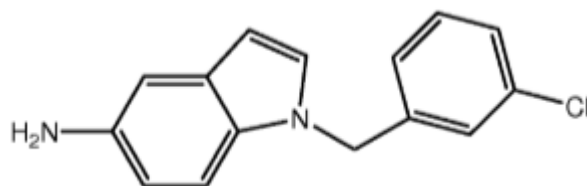
35

PREPARACIÓN 6D
1-(3-METOXIBENCIL)-1H-INDOL-5-AMINA



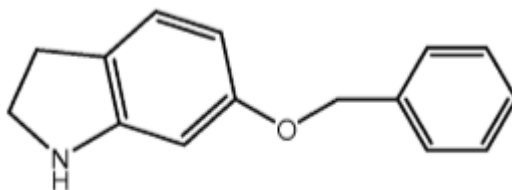
40

PREPARACIÓN 6E
1-(3-CLOROBENCIL)-1H-INDOL-5-AMINA



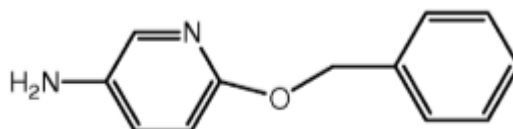
5

PREPARACIÓN 6F
6-(BENCILOXI)-INDOLINA



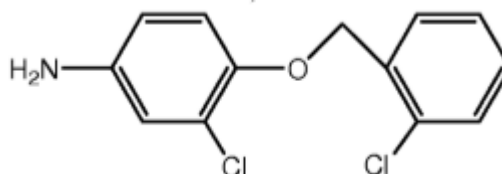
10

PREPARACIÓN 6G
6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-AMINA



15

PREPARACIÓN 6H
4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



20

A un matraz de reacción se le añadieron 2-cloro-4-nitrofenol (5,205 g, 30 mmol), cloruro de 2-clorobencilo (5,313 g, 33 mmol), carbonato de potasio (4,554 g, 33 mmol) y DMF (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de 100 °C. Después de que la reacción finalizara, la solución de reacción se vertió en agua (400 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución salina saturada (200 ml) una vez y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se filtró y el disolvente se evaporó por rotación a sequedad. La sustancia resultante se recrystalizó con acetato de etilo para proporcionar 1-(2-clorobenciloxi)-2-cloro-4-nitrobenzoceno (8,567 g).

25

A un matraz de tres bocas (500 ml) se le añadió 1-(2-clorobenciloxi)-2-cloro-4-nitrobenzoceno (8,567 g). Al matraz se le añadieron THF (100 ml) y metanol (50 ml). La solución se agitó mecánicamente y se calentó a reflujo. Se añadieron ácido acético glacial (17 ml) y polvos de hierro reducido (16,8 g) en la solución. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 h. Después de que la reacción finalizara, la sustancia resultante se filtró al vacío y el filtrado se evaporó por rotación a sequedad. Al producto en bruto resultante se le añadió HCl (4 N, 200 ml). La mezcla se sometió a vibración suficientemente y después se filtró al vacío. A la torta del filtro resultante se le añadió agua (100 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 12 con hidróxido de sodio al 5%. Se añadió acetato de etilo (700 ml). La solución se sometió a vibración suficientemente y se separó. La capa de acetato de etilo se lavó con carbonato de sodio saturado (200 ml), agua (200 ml) y solución salina saturada (200 ml), sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó por rotación a sequedad. La sustancia resultante se recrystalizó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto objetivo.

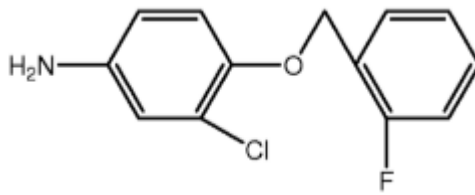
30

35

40

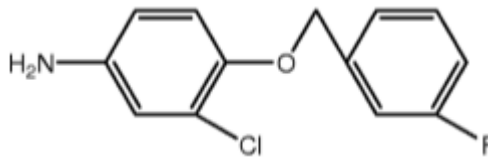
Los compuestos de la Preparación 6i a la Preparación 6aa se prepararon de acuerdo con el proceso de la Preparación 6 h.

PREPARACIÓN 6I
4-(2-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



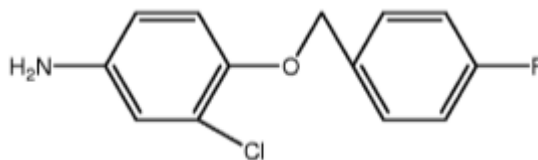
5

PREPARACIÓN 6J
4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



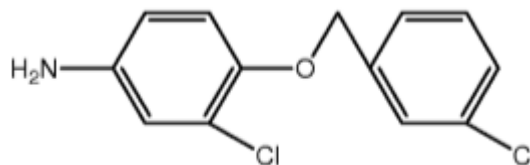
10

PREPARACIÓN 6K
4-(4-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



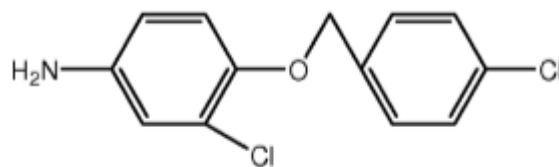
15

PREPARACIÓN 6L
4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



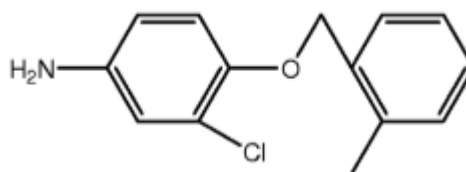
20

PREPARACIÓN 6M
4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



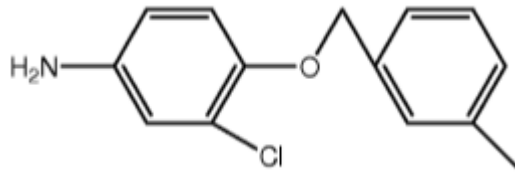
25

PREPARACIÓN 6N
4-(2-METILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



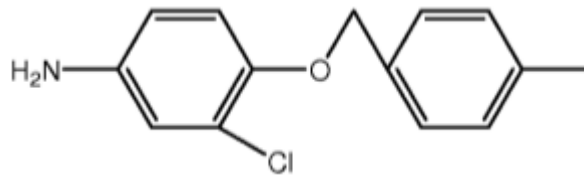
30

PREPARACIÓN 6O
4-(3-METILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



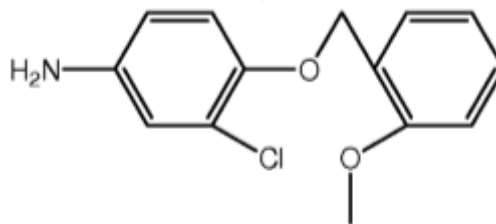
5

PREPARACIÓN 6P
4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



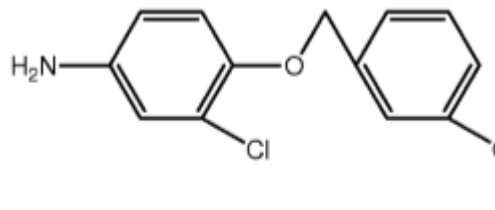
10

PREPARACIÓN 6Q
4-(2-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



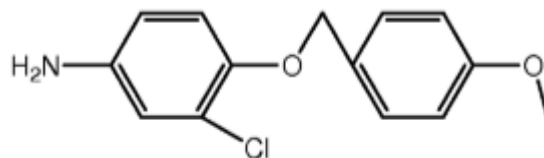
15

PREPARACIÓN 6R
4-(3-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



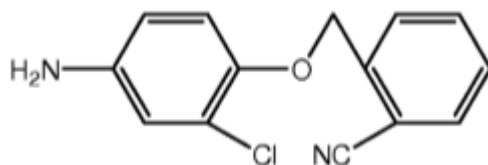
20

PREPARACIÓN 6S
4-(4-METOXILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA

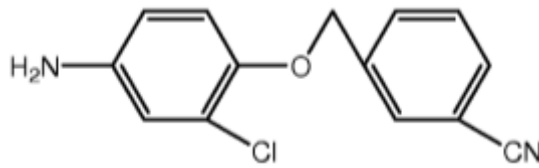


25

PREPARACIÓN 6T
2-((4-AMINO-2-CLOROFENOXI)METIL)BENZONITRILLO

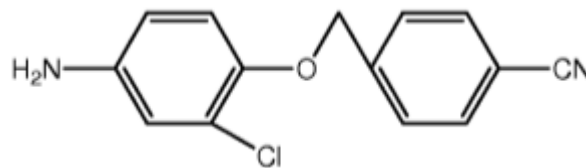


PREPARACIÓN 6U
3-((4-AMINO-2-CLOROFENOXI)METIL)BENZONITRILO



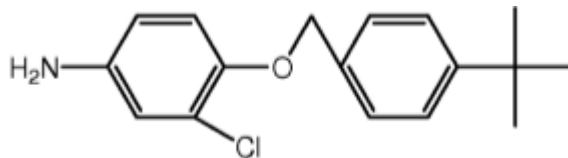
5

PREPARACIÓN 6V
4-((4-AMINO-2-CLOROFENOXI)METIL)BENZONITRILO



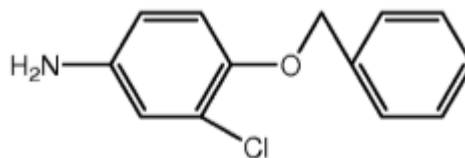
10

PREPARACIÓN 6W
4-(4-TERC-BUTILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



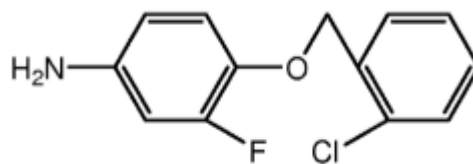
15

PREPARACIÓN 6X
4-(BENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



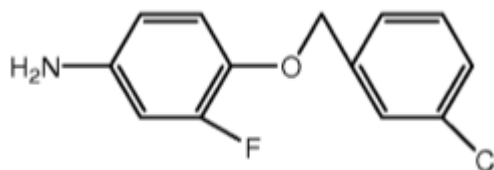
20

PREPARACIÓN 6Y
4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROBENCENAMINA



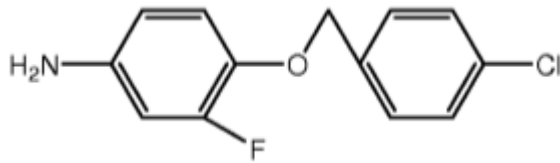
25

PREPARACIÓN 6Z
4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROBENCENAMINA



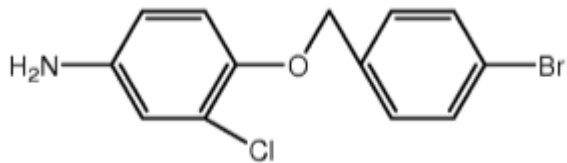
30

PREPARACIÓN 6AA
4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROBENCENAMINA



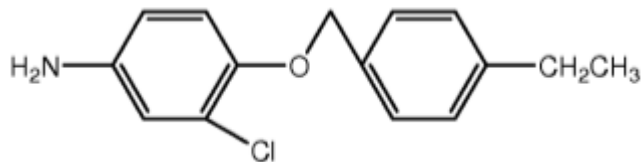
5

PREPARACIÓN 6AB
4-(4-BROMOBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



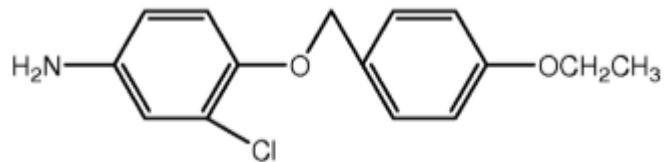
10

PREPARACIÓN 6AC
4-(4-ETILBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



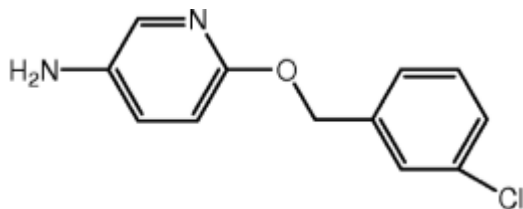
15

PREPARACIÓN 6AD
4-(4-ETOXIBENCILOXI)-3-CLOROBENCENAMINA



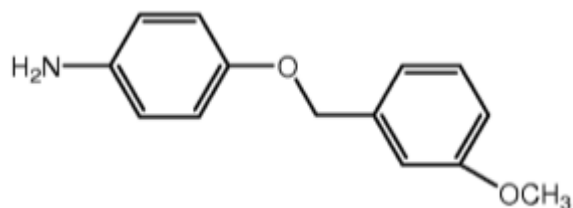
20

PREPARACIÓN 6AH
6-(3-CLOROBENCILOXI)PIRIDIN-3-AMINA



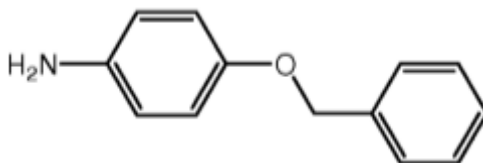
25

PREPARACIÓN 6AI
4-(3-METOXIBENCILOXI)BENCENAMINA



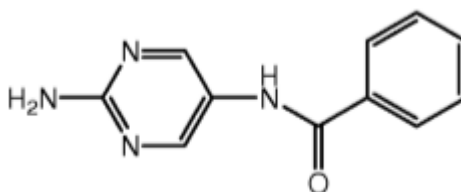
30

PREPARACIÓN 6AJ
4-BENCILOXIBENCENAMINA



5

PREPARACIÓN 6AK
2-AMINO-5-(N-BENZOIL)-AMINO-PIRIMIDINA



10

A un matraz de tres bocas se le añadieron 2-amino-5-nitropirimidina (1,4 g, 10 mmol), (Boc)₂O (2,18 g, 10 mmol), bicarbonato de sodio (1,4 g), THF (15 ml) y agua (15 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. Después de que la reacción finalizara, la mezcla resultante se extrajo con cloroformo tres veces (20 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con solución saturada de cloruro de sodio (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de media hora, el agente de secado se desechó y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5-nitro-2-(N-terc-butoxicarbonil)-aminopirimidina en forma de un sólido (2,3 g).

15

Se disolvió 5-nitro-2-(N-terc-butoxicarbonil)-aminopirimidina (2,3 g) en solución de THF (20 ml). Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (230 mg) a la solución. La mezcla se hidrogenó durante 6 h. La solución se filtró con un embudo de panel de gel de sílice-arena. El filtrado se conservó y el disolvente se evaporó al vacío. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con una columna de gel de sílice y se eluyó con cloroformo:metanol = 9:1 para proporcionar 5-amino-2-(N-terc-butoxicarbonil)-aminopirimidina (1,5 g).

20

Se disolvió 5-amino-2-(N-terc-butoxicarbonil)aminopirimidina (1,5 g) en DCM redestilado (15 ml). Se añadió trietilamina redestilada (1,2 ml, 8,6 mmol). La solución se enfrió en un baño de agua helada en atmósfera de nitrógeno. Después de 20 min, se añadió gota a gota una solución de cloruro de benzoilo (1 ml) en DCM (5 ml) en la solución. El baño de agua helada se retiró después de que la adición terminara. La solución se agitó durante la noche. A la solución se le añadió agua (100 ml). La solución resultante se extrajo y se separó. La fase orgánica se retuvo y se lavó una vez con cloruro de sodio saturado (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de 0,5 h, la solución se filtró. El filtrado se concentró al vacío. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con columna de gel de sílice y se eluyó con cloroformo:metanol = 95:5 para proporcionar 2-(N-terc-butoxicarbonil)-amino-5-(N-benzoil)-aminopirimidina (1,6 g).

30

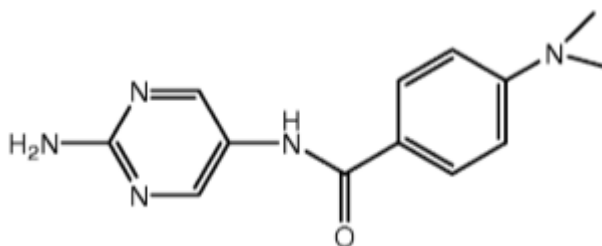
Se disolvió 2-(N-terc-butoxicarbonil)-amino-5-(N-benzoil)-aminopirimidina (1,6 g) en DCM (20 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml, 5,8 mmol) con agitación a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se detuvo. El disolvente se evaporó por rotación a sequedad al vacío. A la sustancia resultante se le añadió acetato de etilo (20 ml) y HCl 2 N (20 ml). La mezcla se extrajo y se separó. La fase acuosa se conservó y el pH se ajustó a 10 con solución de hidróxido de sodio al 10 %. La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (25 ml, 3 veces) y las capas acetato de etilo se combinaron. La fase orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio saturado (20 ml) una vez y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de 0,5 h, la solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-amino-5-(N-benzoil)-amino-pirimidina (0,7 g).

40

Los compuestos de la Preparación 6al a la Preparación 6an se prepararon de acuerdo con el proceso de la Preparación 6ak.

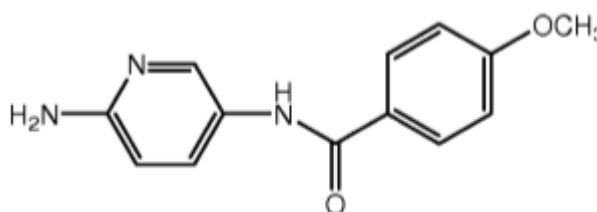
45

PREPARACIÓN 6AL
2-AMINO-5-(N-4-DIMETILAMINO-BENZOIL)-AMINO-PIRIMIDINA



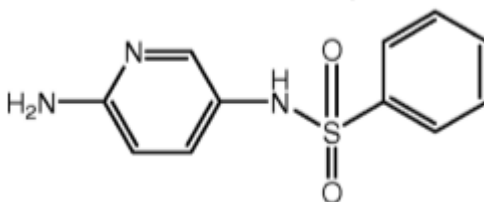
5

PREPARACIÓN 6AM
2-AMINO-5-(N-4-METOXI-BENZOIL)-AMINO-PIRIMIDINA



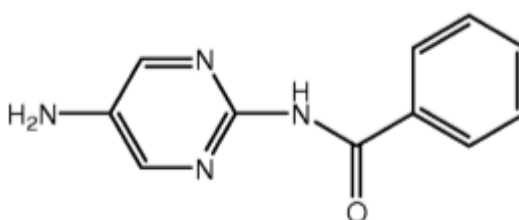
10

PREPARACIÓN 6AN
2-AMINO-5-(N-BENCENOSULFONIL)-AMINO-PIRIMIDINA



15

PREPARACIÓN 6AO
2-(N-BENZOIL)-AMINO 5-AMINO-PIRIMIDINA



20

A una solución agitada de 2-amino-5-nitropirimidina (1,0 g, 7,14 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió cloruro de benzoílo (0,92 ml, 7,93 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla reaccionante se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió en agua 200 ml. La mezcla resultante se agitó durante una noche y después se filtró al vacío. La torta del filtro se lavó con agua (20 ml, 3 veces) y se secó al vacío para proporcionar 2-(N-benzoil)amino-5-nitropirimidina en forma de un sólido de color blanco (790 mg).

25

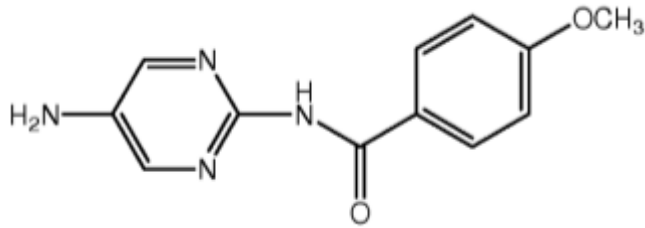
Se añadió 2-(N-benzoil)amino-5-nitropirimidina (790 mg) en etanol (100 ml). Se añadieron 80 mg de paladio al 10 % sobre carbono a la solución con agitación a la temperatura ambiente. El reactivo se hidrogenó y se agitó durante 4 h. La solución se filtró a través de un embudo de panel de gel de sílice-arena. El filtrado se conservó y el disolvente se evaporó al vacío. La sustancia resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con una columna de gel de sílice y se eluyó con cloroformo:metanol = 95:5 para proporcionar 2-(N-benzoil)amino-5-amino-pirimidina (200 mg).

30

Los compuestos de la Preparación 6ap a la Preparación 6as se prepararon de acuerdo con el proceso de la Preparación 6ao.

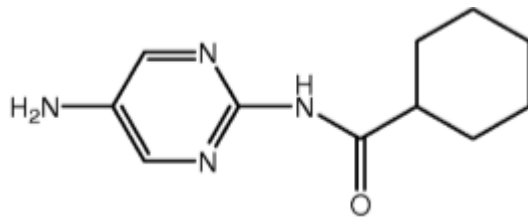
35

PREPARACIÓN 6AP
2-(N-4-METOXI-BENZOIL)-AMINO-5-AMINO-PIRIMIDINA



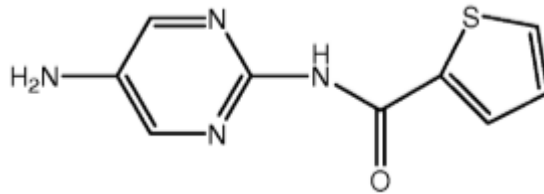
5

PREPARACIÓN 6AQ
2-(N-CICLOHEXIL-1-BENZOIL)-AMINO-5-AMINO-PIRIMIDINA



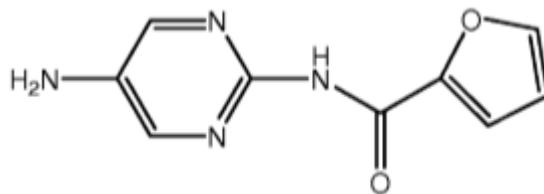
10

PREPARACIÓN 6AR
2-(N-2-FORMIL-TIOFENIL)-AMINO-5-AMINO-PIRIMIDINA



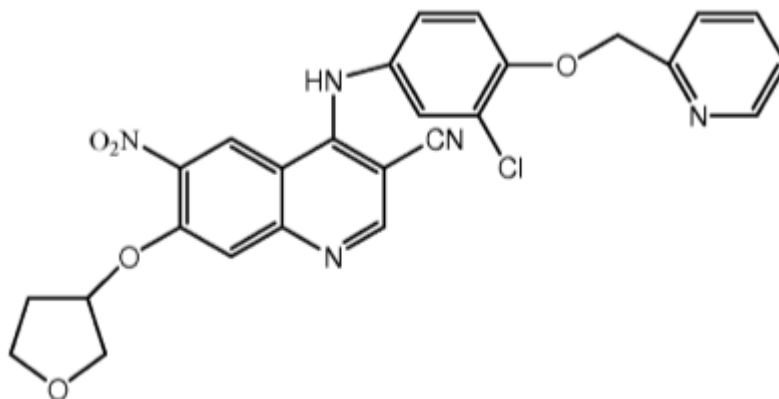
15

PREPARACIÓN 6AS
2-(N-2-FORMIL-FURANIL)-AMINO-5-AMINO-PIRIMIDINA



20

PREPARACIÓN 7A
4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



5

A un matraz de reacción de una sola boca (500 ml) se le añadieron 4-cloro-6-nitro-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolina-3-carbonitrilo (5 g, 15,649 mmol), 3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)bencenammina (4,037 g, 17,214 mmol) y clorhidrato de piridina (421 mg). Al matraz se le añadió isopropanol (150 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h a la temperatura de 85 °C. La reacción se detuvo y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró al vacío. La torta del filtro se lavó con licor madre y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo (5,988 g). Rendimiento: 73,9 %.

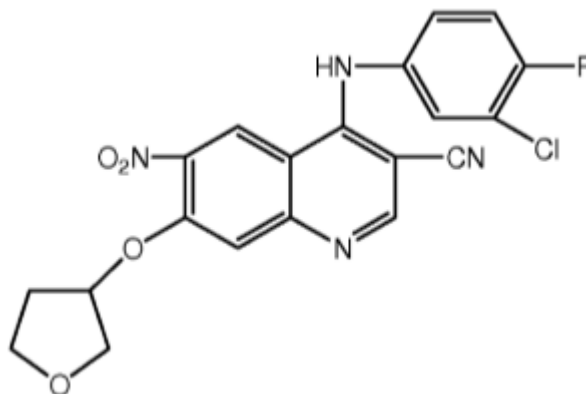
10

Los compuestos de la Preparación 7b a la Preparación 7bh se prepararon con diferentes materiales de partida de acuerdo con el proceso de la Preparación 7a.

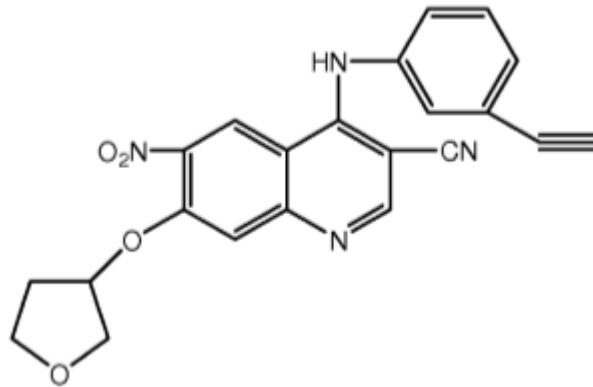
15

PREPARACIÓN 7B
4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO

20

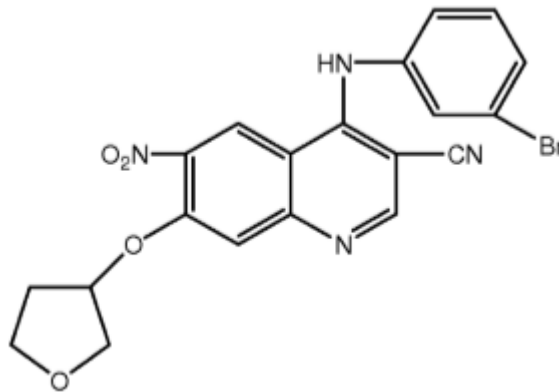


PREPARACIÓN 7C
4-(3-ALQUINILFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN 3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



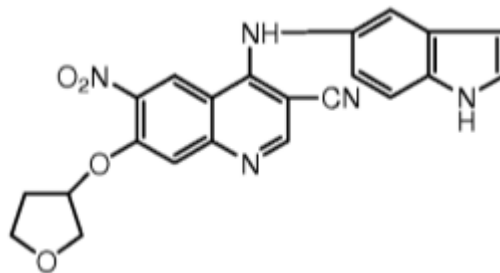
5

PREPARACIÓN 7D
4-(3-BROMOFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



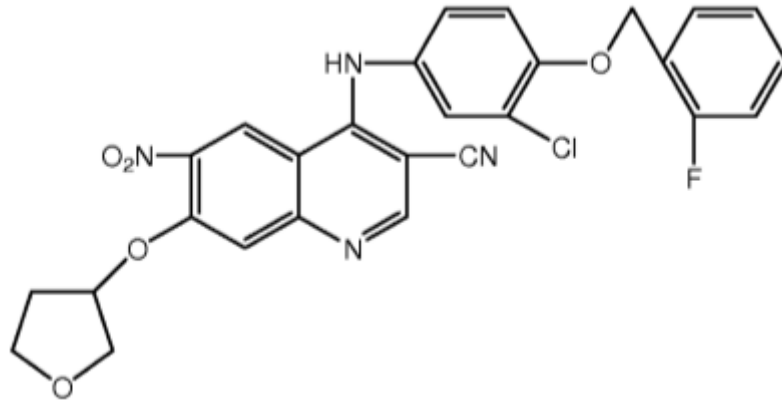
10

PREPARACIÓN 7E
6-NITRO-4-(1H-INDOL-5-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



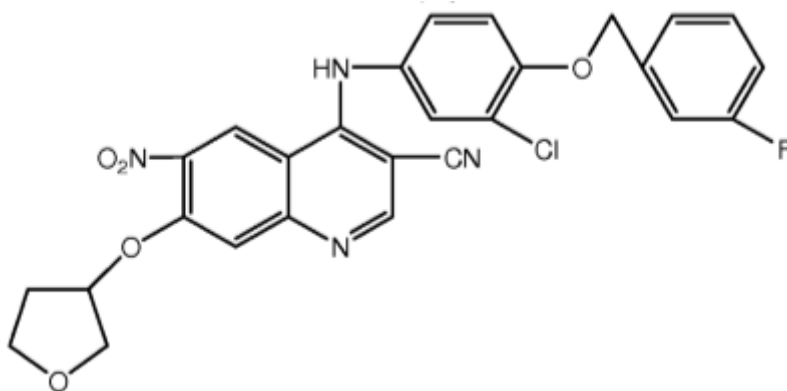
15

PREPARACIÓN 7F
 4-(4-(2-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



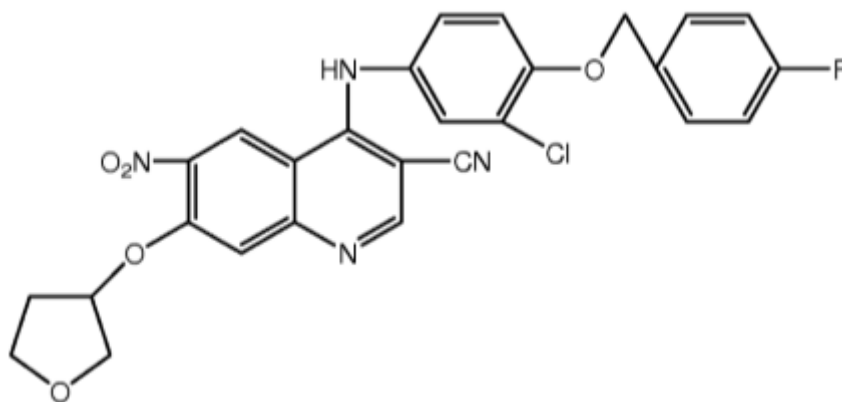
5

PREPARACIÓN 7G
 4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



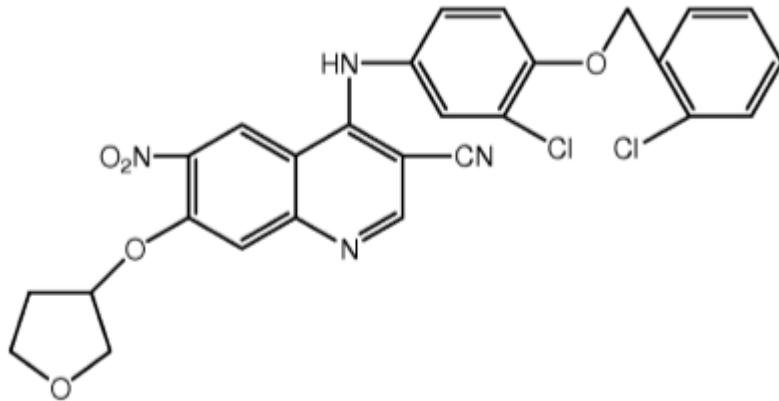
10

PREPARACIÓN 7H
 4-(4-(4-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



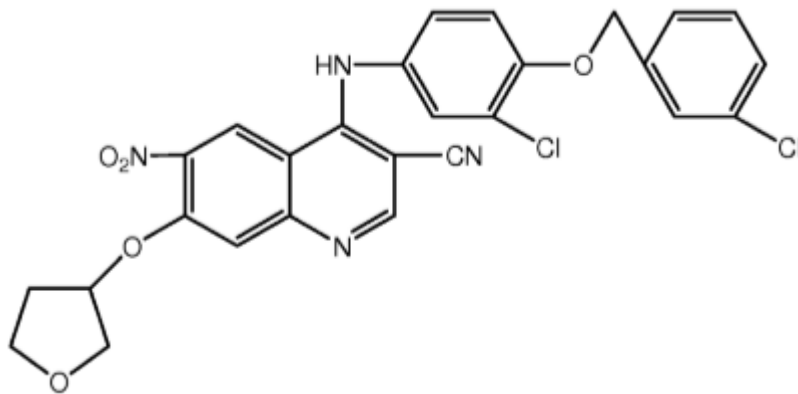
15

PREPARACIÓN 7I
 4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



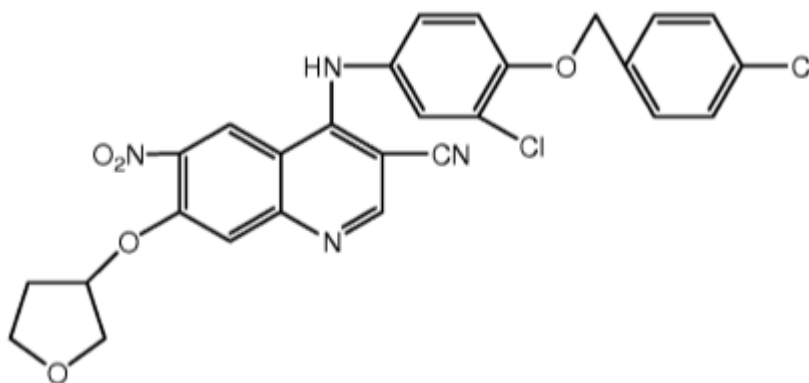
5

PREPARACIÓN 7J
 4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



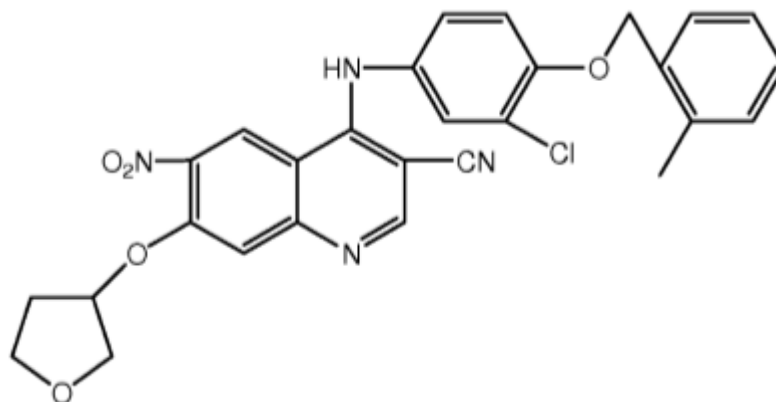
10

PREPARACIÓN 7K
 4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



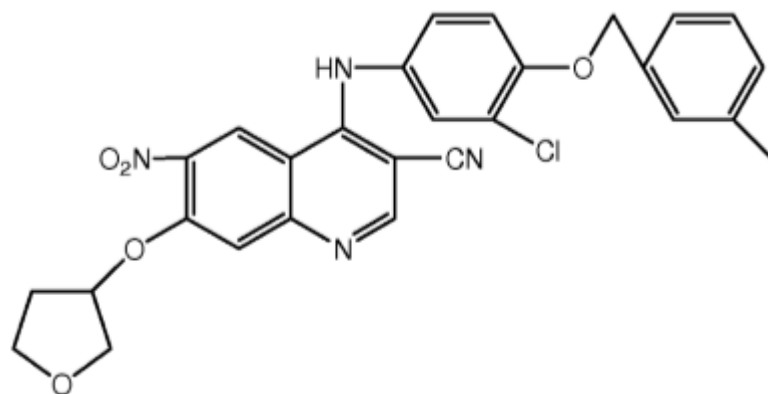
15

PREPARACIÓN 7L
 4-(4-(2-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



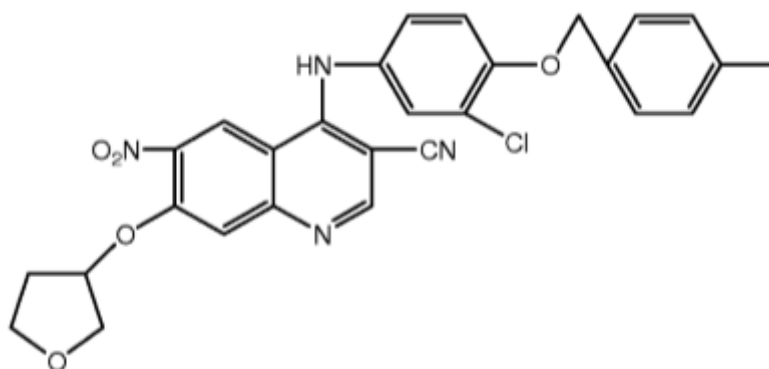
5

PREPARACIÓN 7M
 4-(4-(3-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



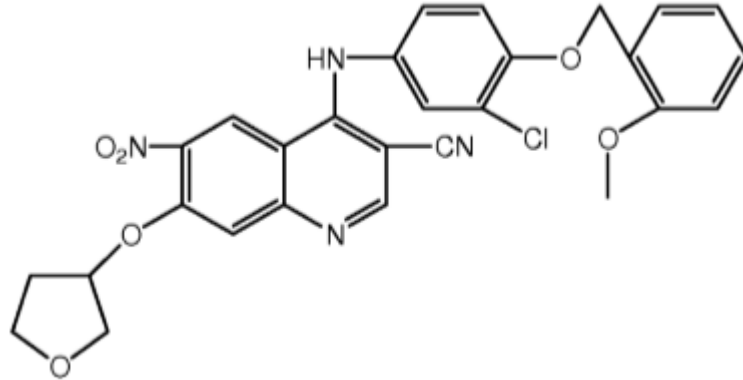
10

PREPARACIÓN 7N
 4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



15

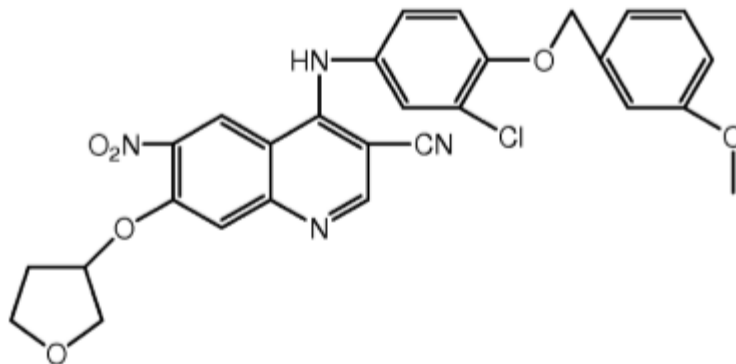
PREPARACIÓN 7O
 4-(4-(2-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



5

PREPARACIÓN 7P
 4-(4-(3-BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO

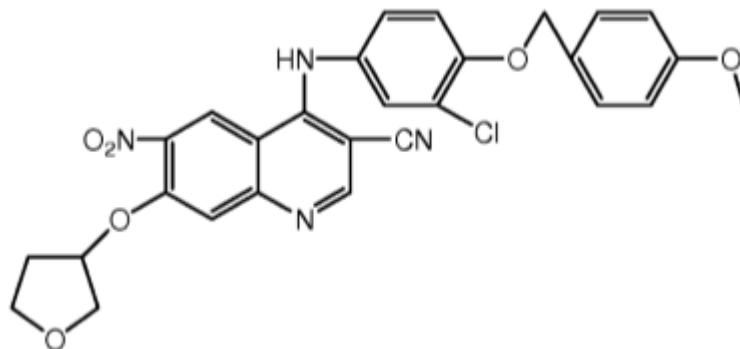
10



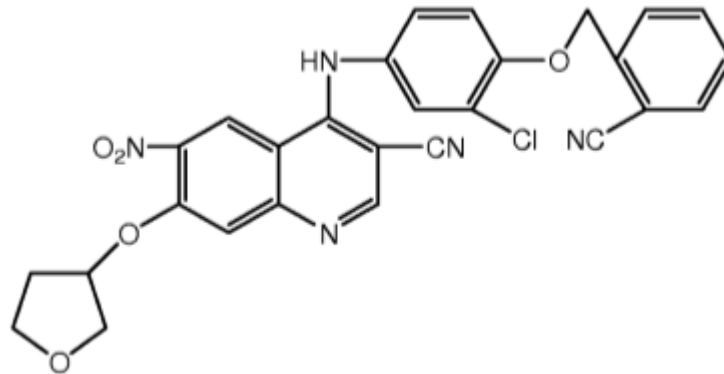
PREPARACIÓN 7Q

4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO

15

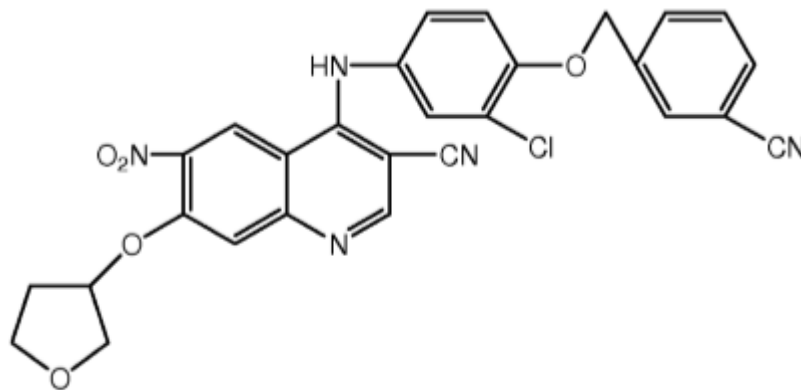


PREPARACIÓN 7R
 4-(4-(2-CIANOBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



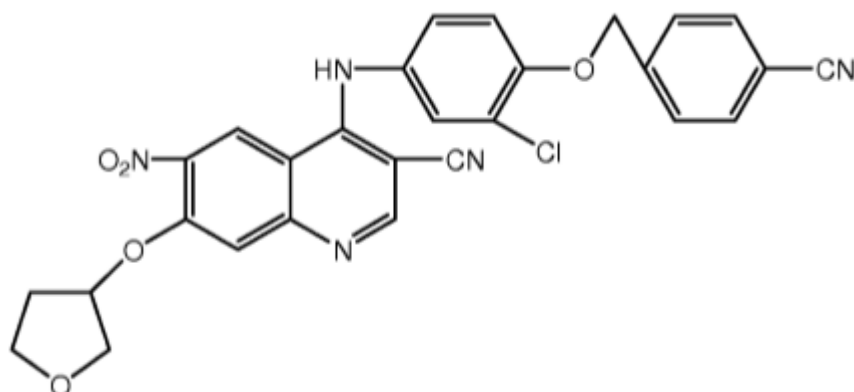
5

PREPARACIÓN 7S
 4-(4-(3-CIANOBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



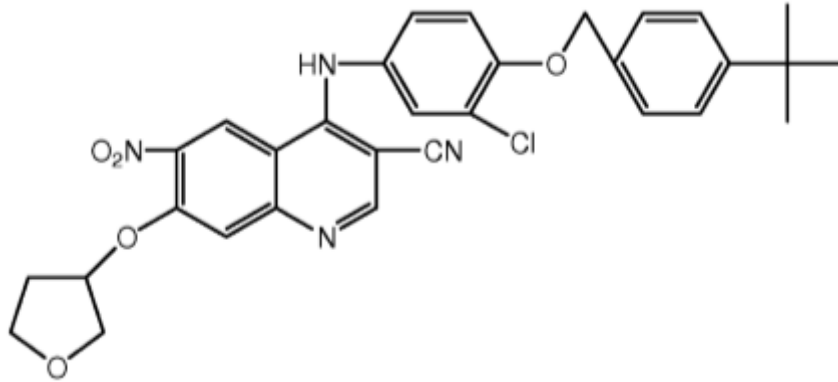
10

PREPARACIÓN 7T
 4-(4-(4-CIANOBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



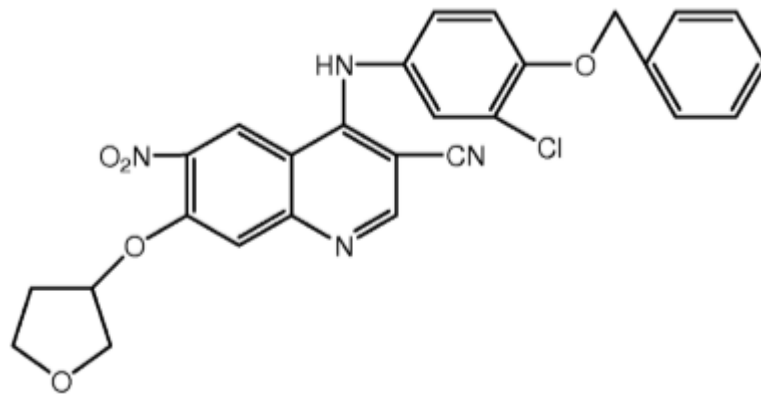
15

PREPARACIÓN 7U
 4-(4-(4-TERC-BUTILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



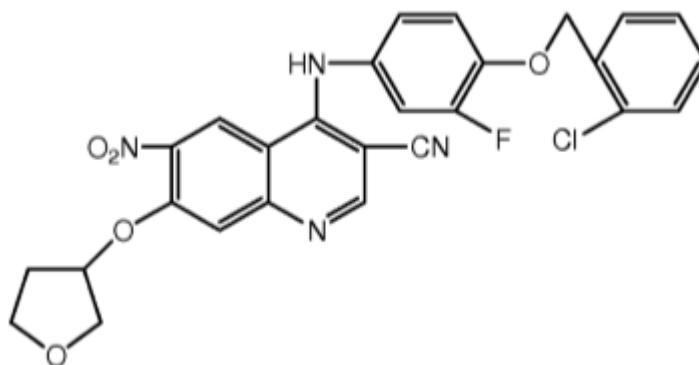
5

PREPARACIÓN 7V
 4-(4-BENCILOXI-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



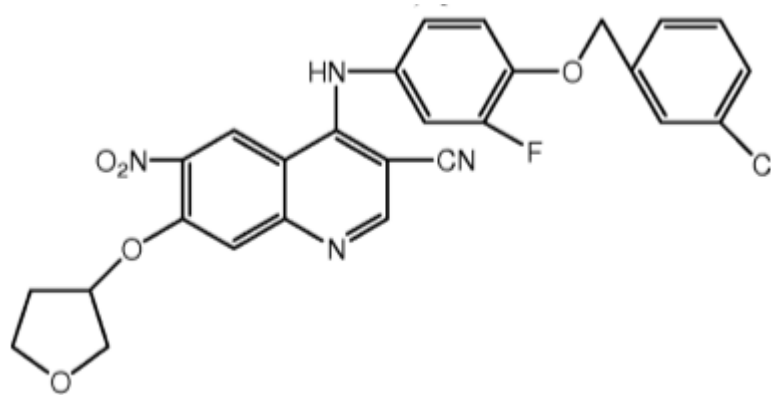
10

PREPARACIÓN 7X
 4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



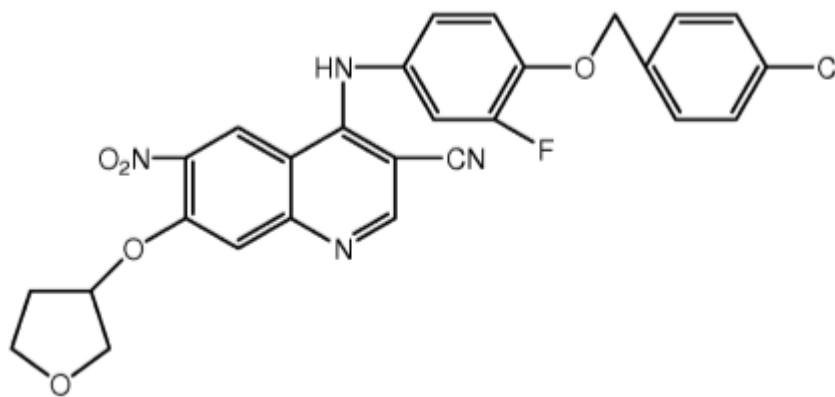
15

PREPARACIÓN 7Y
 4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



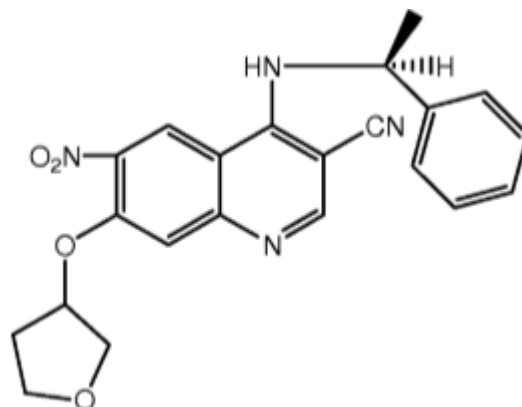
5

PREPARACIÓN 7Z
 4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



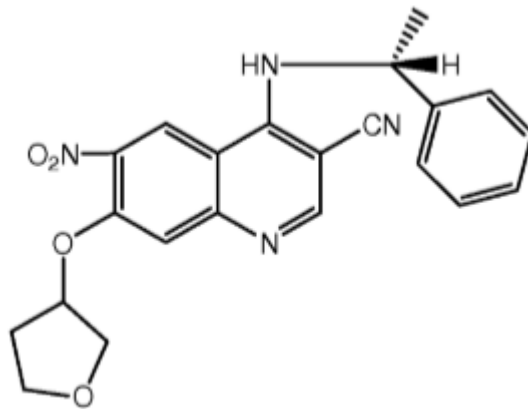
10

PREPARACIÓN 7AA
 6-NITRO-4-((S)-1-FENILETILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



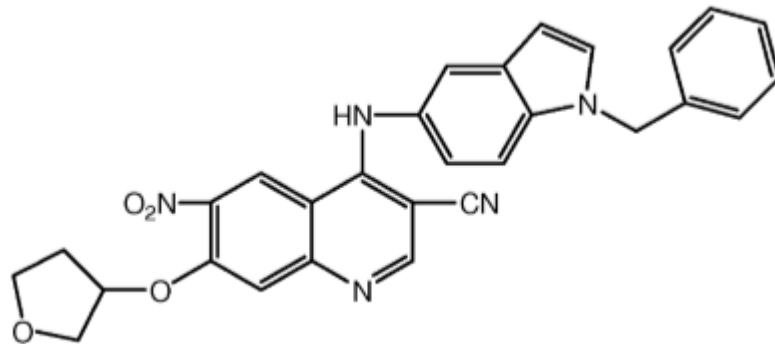
15

PREPARACIÓN 7AB
6-NITRO-4-((R)-1-FENILETILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



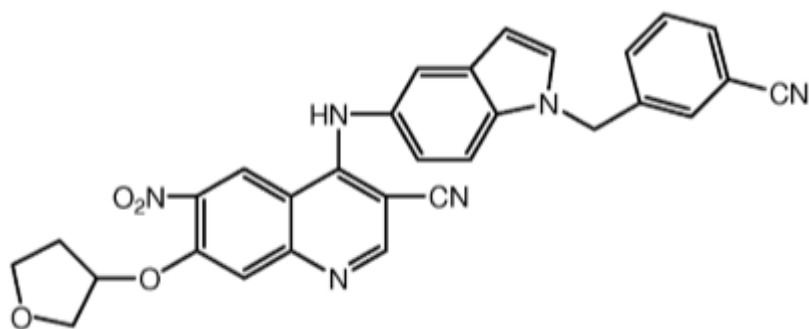
5

PREPARACIÓN 7AC
4-(1-BENCIL-1H-INDOL-5-ILAMINA)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



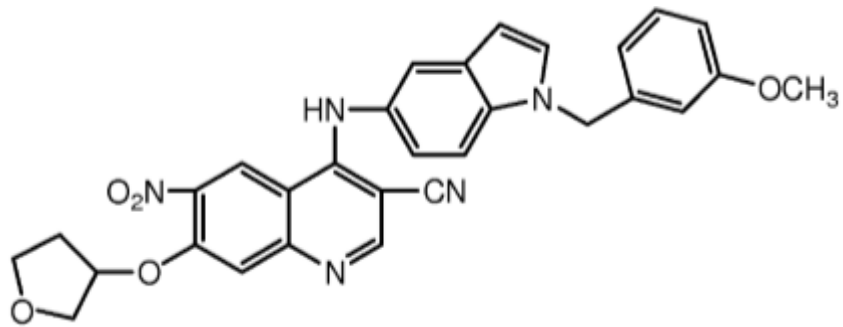
10

PREPARACIÓN 7AD
4-(1-(3-CIANO-BENCIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



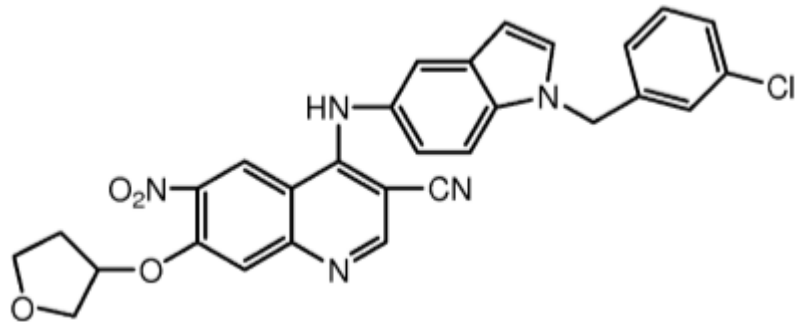
15

PREPARACIÓN 7AE
 4-(1-(3-METOXIBENCIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



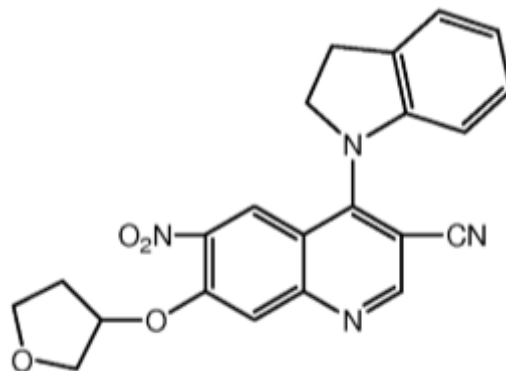
5

PREPARACIÓN 7AF
 4-(1-(3-CLOROBENCIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



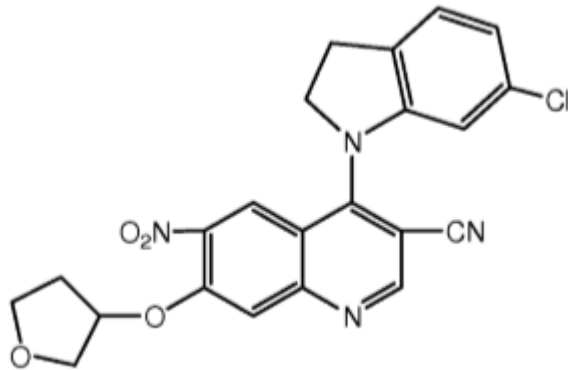
10

PREPARACIÓN 7AG
 4-(INDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



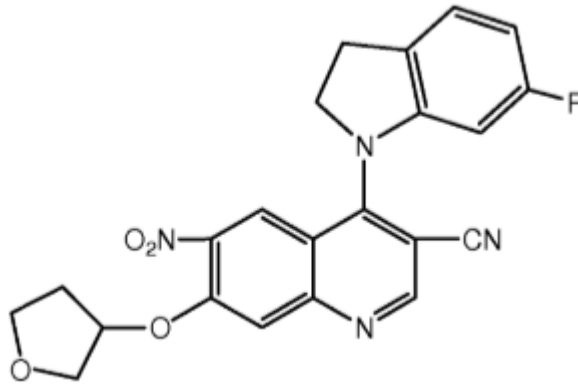
15

PREPARACIÓN 7AH
4-(6-CLOROINDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



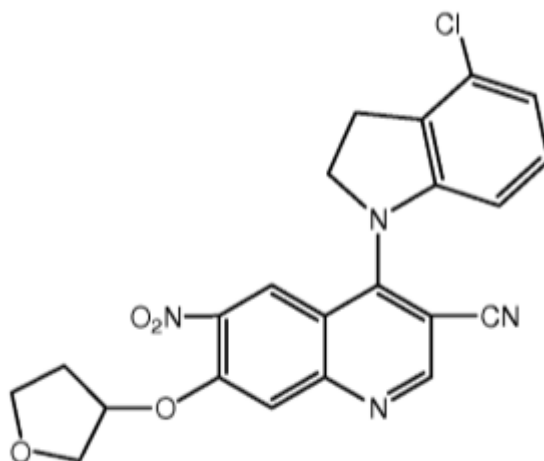
5

PREPARACIÓN 7AI
4-(6-FLUOROINDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



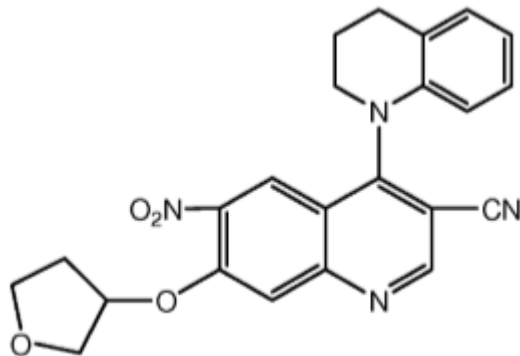
10

PREPARACIÓN 7AJ
4-(4-CLOROINDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



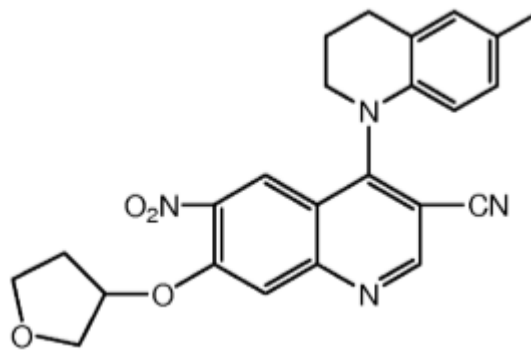
15

PREPARACIÓN 7AK
 4-(3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



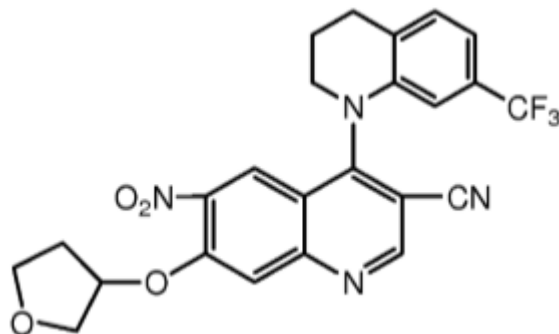
5

PREPARACIÓN 7AL
 4-(6-METIL-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



10

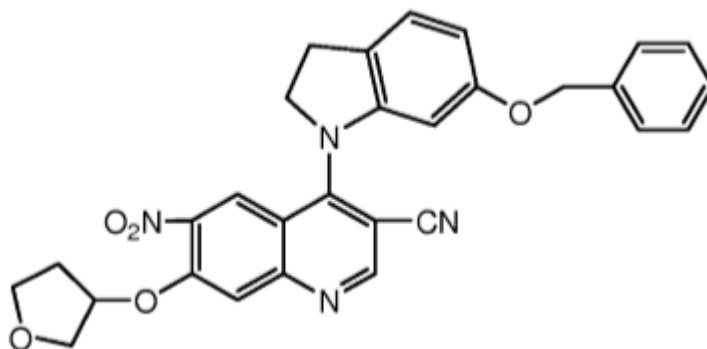
PREPARACIÓN 7AM
 6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)-4-(7-(TRIFLUOROMETIL)-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 7AN

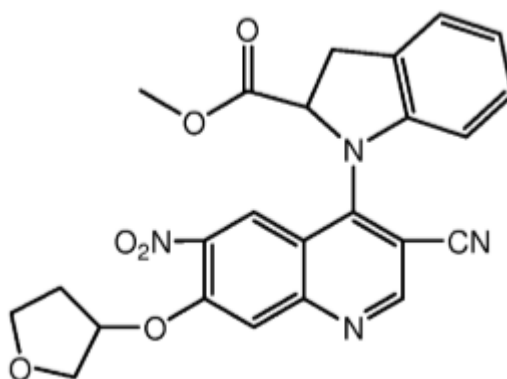
4-(6-(BENCILOXI)INDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



5

PREPARACIÓN 7AO

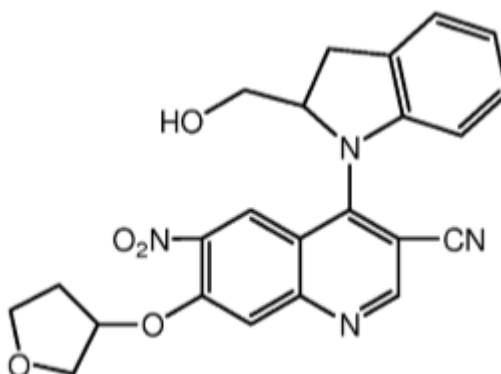
1-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL)INDOLINA-2-CARBOXILATO DE METILO



10

PREPARACIÓN 7AP

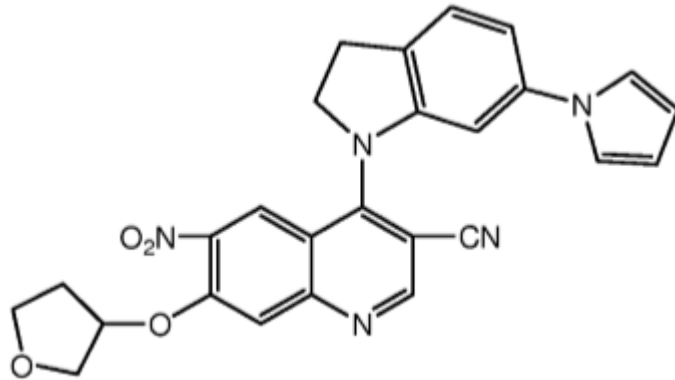
4-(2-(HIDROXIMETIL)INDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 7AQ

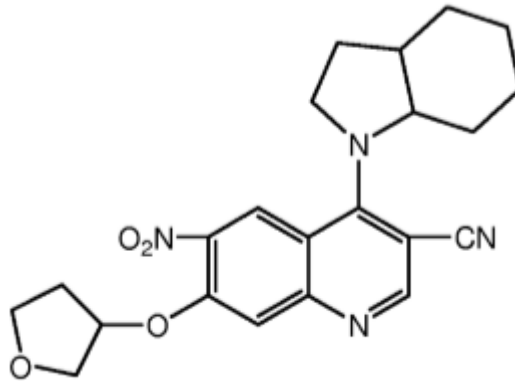
4-(6-(1H-PIRROL-1-IL)INDOLIN-1-IL)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



5

PREPARACIÓN 7AR

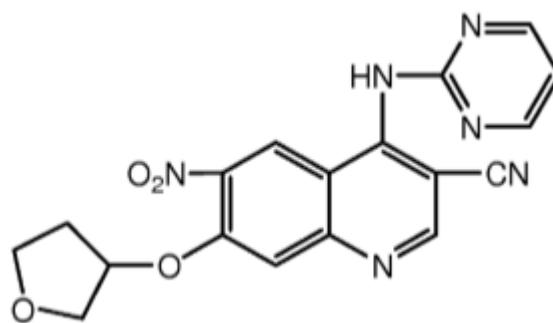
6-NITRO-4-(OCTAHIDROINDOL-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



10

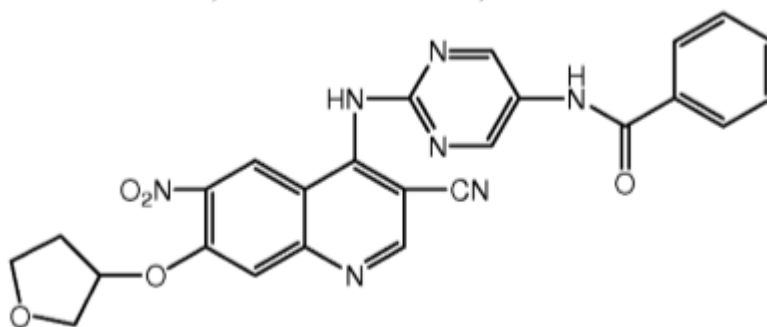
PREPARACION 7AS

6-NITRO-4-(PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



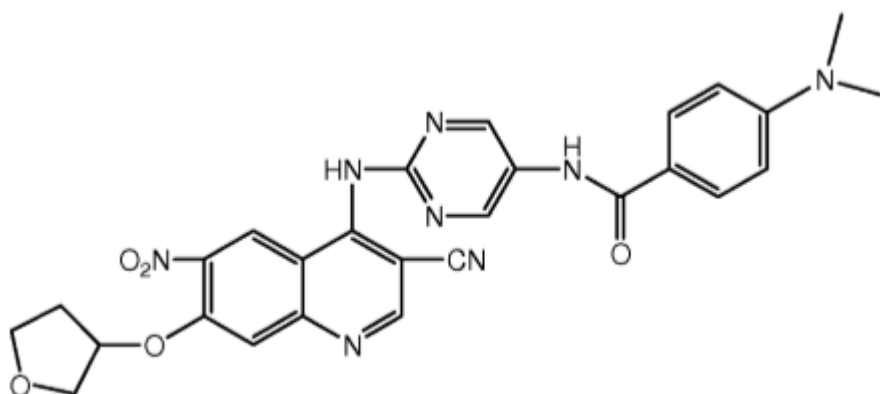
15

PREPARACIÓN 7AT
 N-(2-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL)BENZAMIDA



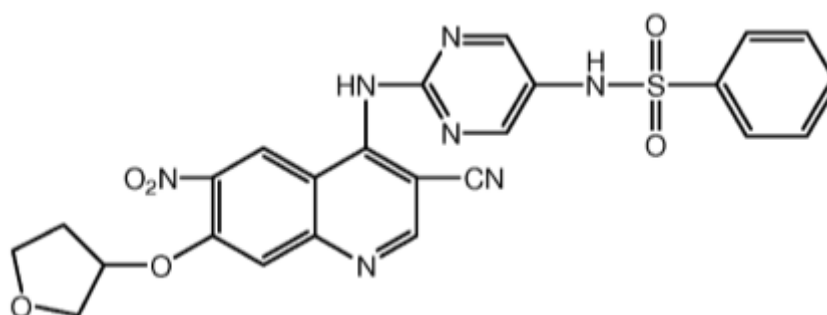
5

PREPARACIÓN 7AU
 N-(2-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-4-(DIMETILAMINO)BENZAMIDA



10

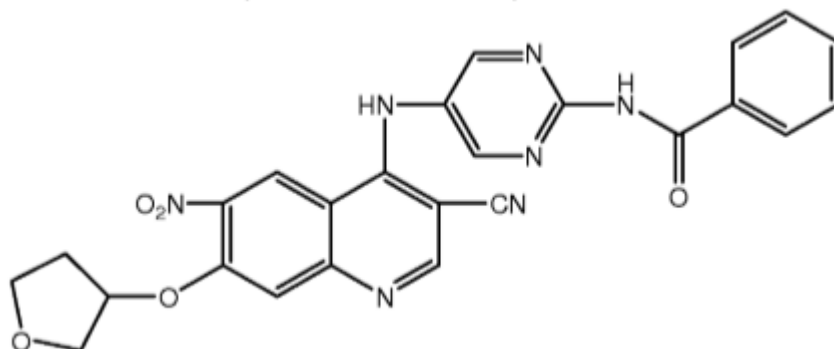
PREPARACIÓN 7AV
 N-(2-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL)BENCENSULFONAMIDA



15

PREPARACIÓN 7AW

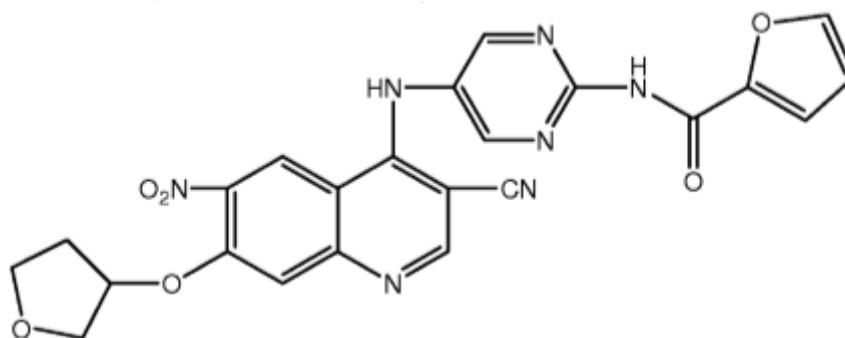
N-(5-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)BENZAMIDA



5

PREPARACIÓN 7AX

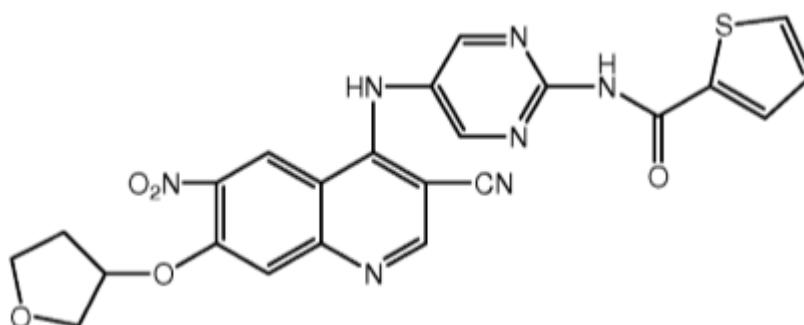
N-(5-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)FURAN-2-CARBOXAMIDA



10

PREPARACIÓN 7AY

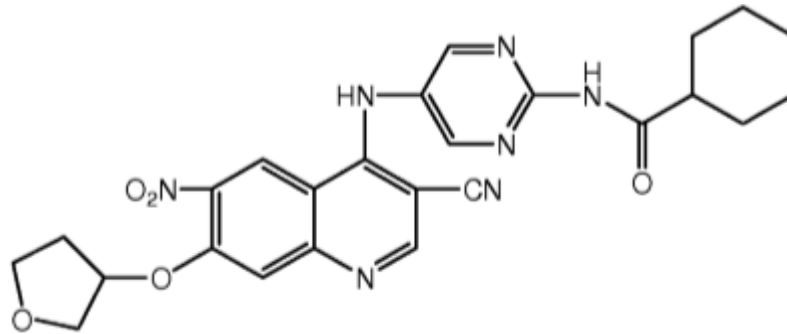
N-(5-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)TIOFENO-2-CARBOXAMIDA



15

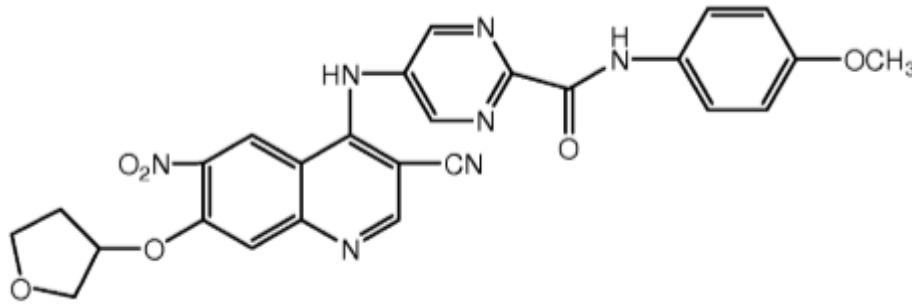
PREPARACIÓN 7AZ
 N-(5-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)CICLOHEXILCARBOXAMIDA

5



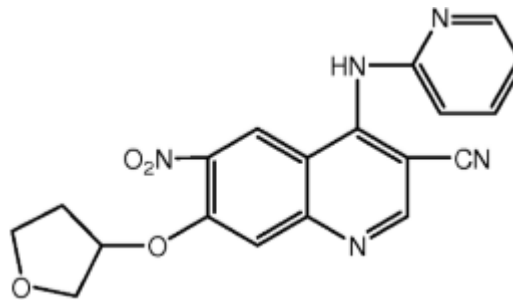
PREPARACIÓN 7BA
 5-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI) QUINOLIN-4-IL-AMINO)-N-(4-METOXIFENIL)PIRIMIDINA-2-CARBOXAMIDA

10



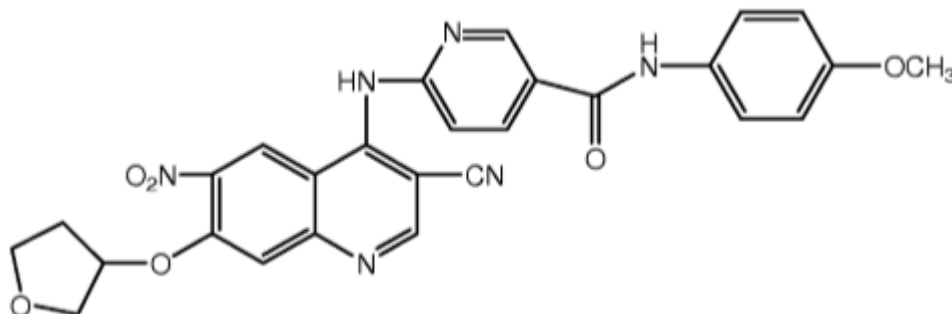
PREPARACIÓN 7BB
 6-NITRO-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFRAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO

15

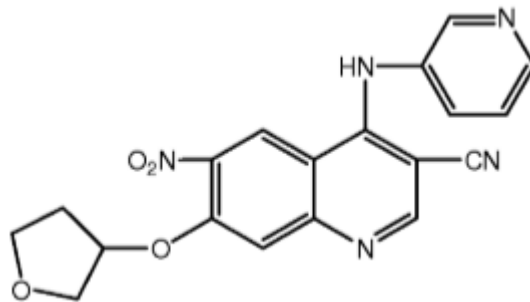


PREPARACIÓN 7BC
 6-(3-CIANO-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)-N-(4-METOXIFENIL)NICOTINAMIDA

20

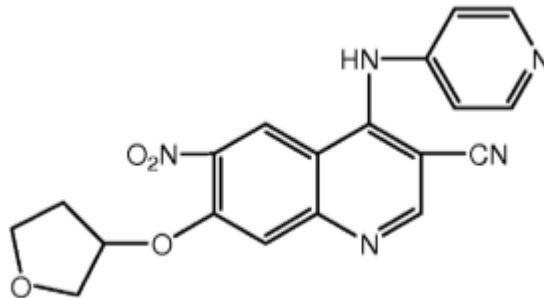


PREPARACIÓN 7BD
6-NITRO-4-(PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



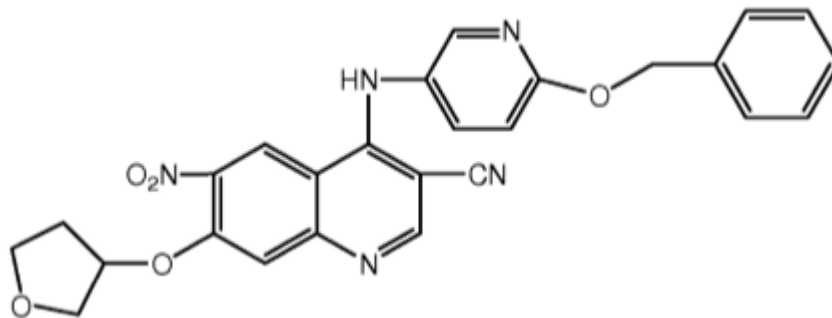
5

PREPARACIÓN 7BE
6-NITRO-4-(PIRIDIN-4-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



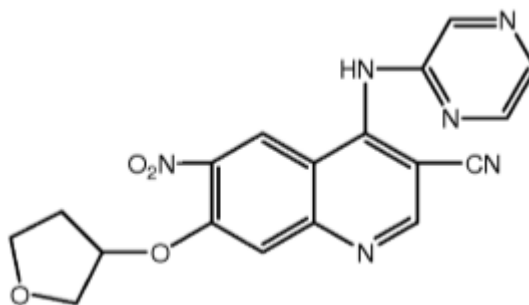
10

PREPARACIÓN 7BF
4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-6-NITRO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



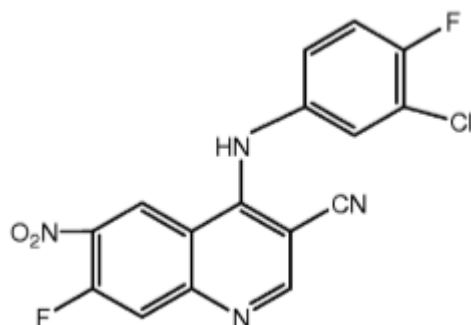
15

PREPARACIÓN 7BG
6-NITRO-4-(PIRAZIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



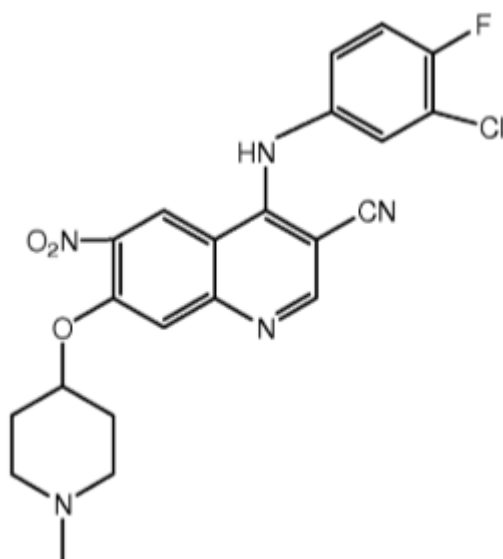
20

PREPARACIÓN 7BH
4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-FLUORO-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILLO



5

PREPARACIÓN 7BI
4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILLO



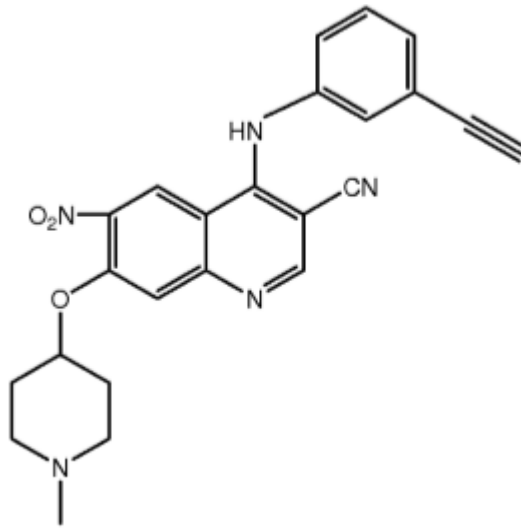
10

El compuesto se obtuvo de acuerdo con el proceso de la Preparación 2 con 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-fluoro-6-nitroquinolina-3-carbonitrilo y 4-hidroxi-1-metilpiperidina como materiales de partida.

15

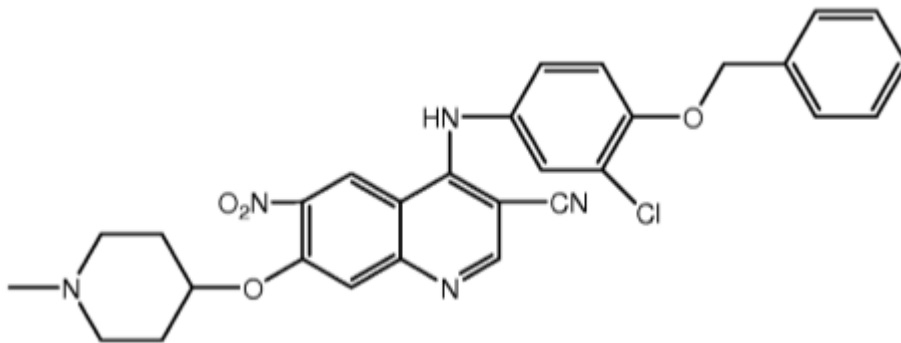
Los compuestos de la Preparación 7bj a la Preparación 7by se prepararon de acuerdo con el proceso de la Preparación 7bi.

PREPARACIÓN 7BJ
 4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO



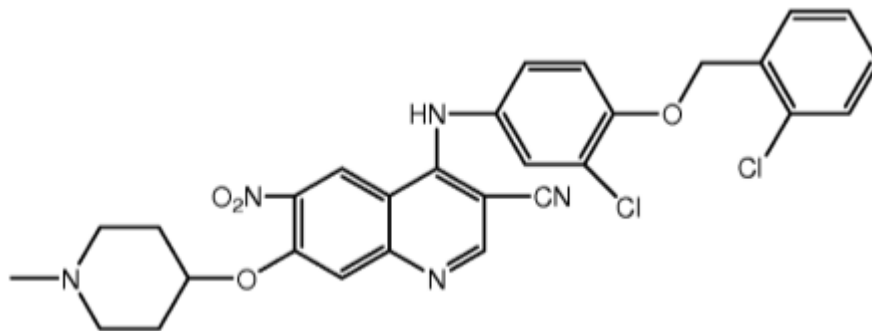
5

PREPARACIÓN 7BK
 4-(4-BENCILOXI-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO



10

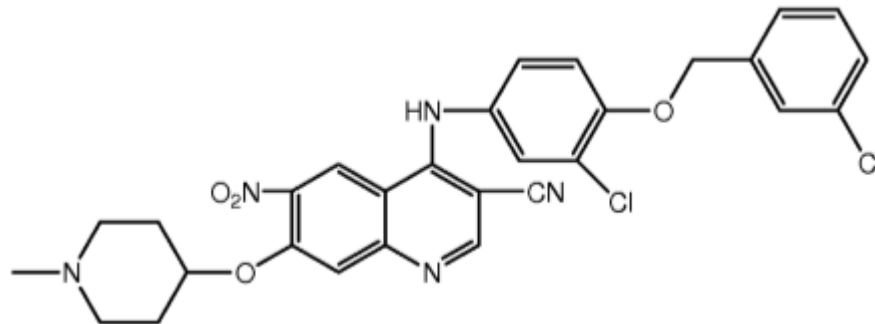
PREPARACIÓN 7BL
 4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO



15

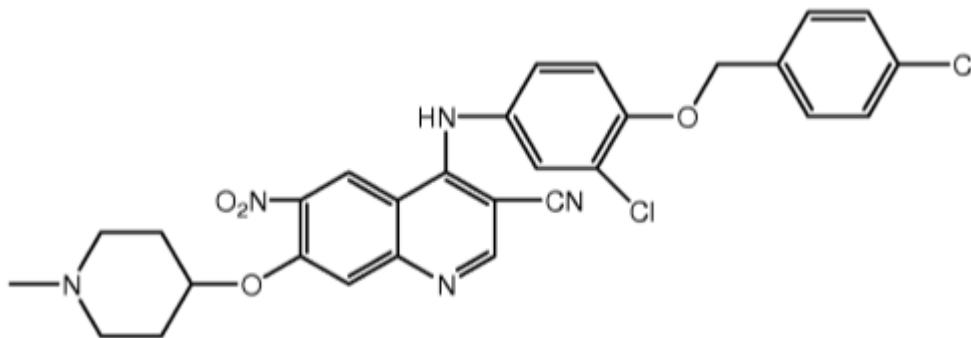
PREPARACIÓN 7BM

4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO



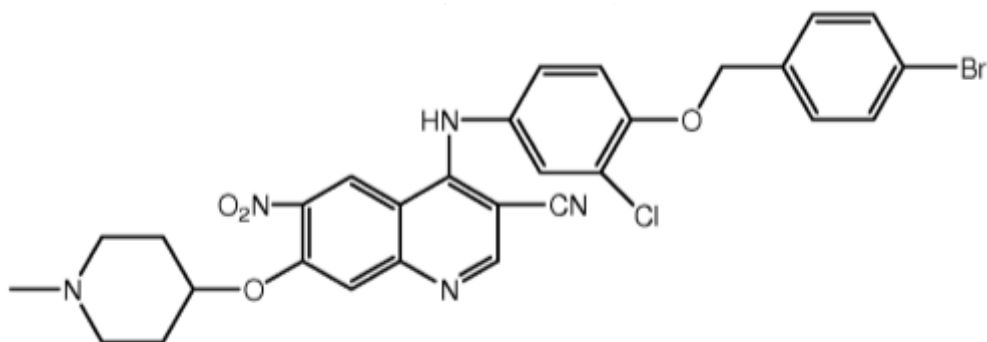
PREPARACIÓN 7BN

4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO

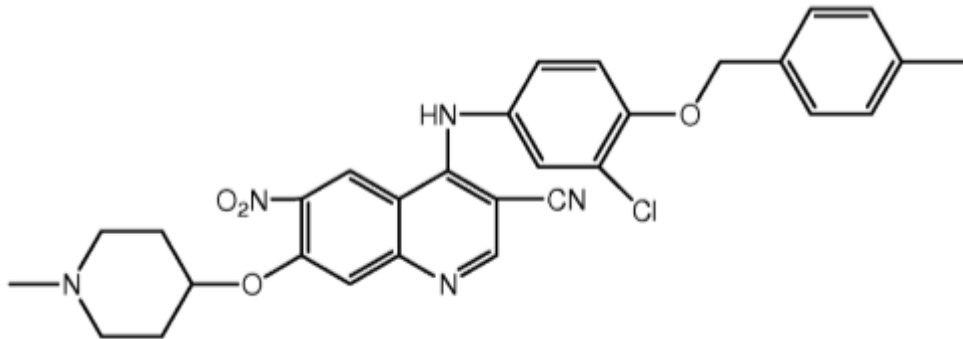


PREPARACIÓN 7BO

4-(4-(4-BROMOBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO

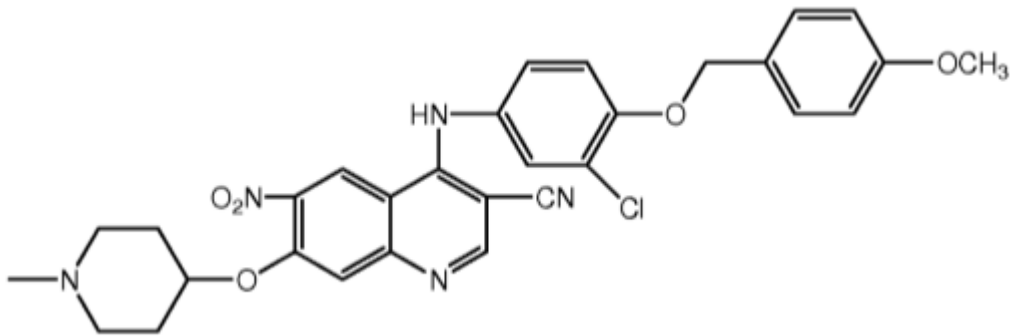


PREPARACIÓN 7BP
 4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO



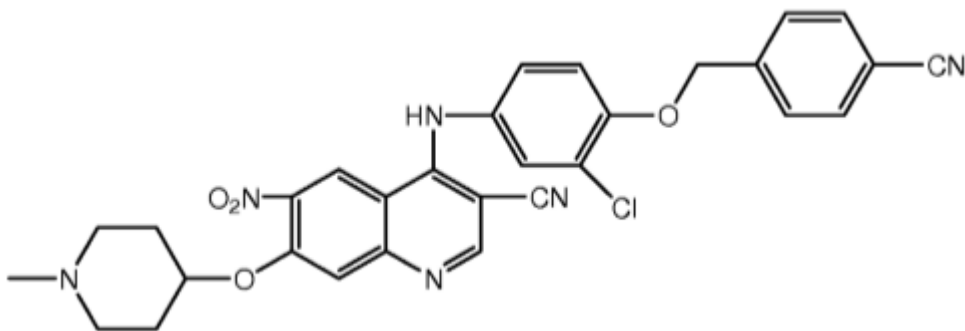
5

PREPARACIÓN 7BQ
 4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO



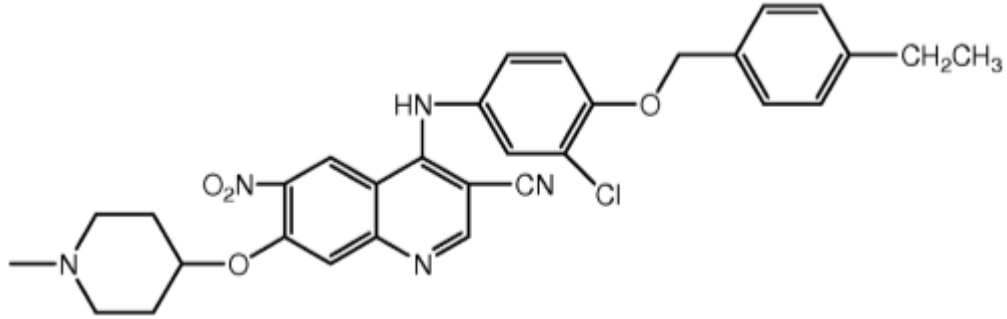
10

PREPARACIÓN 7BR
 4-(4-(4-CIANOENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO

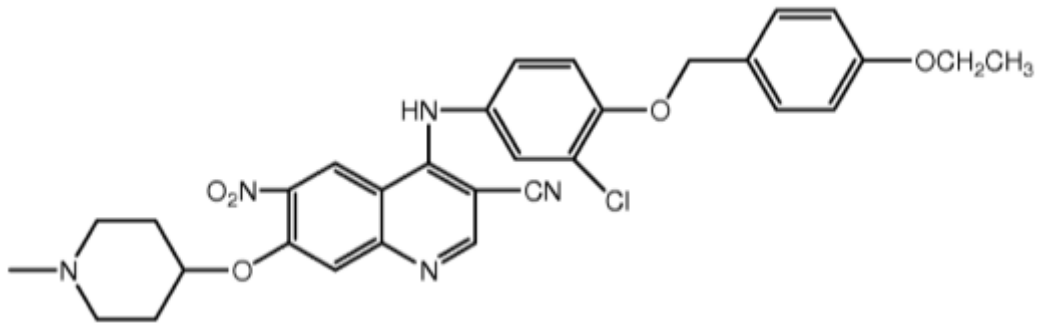


15

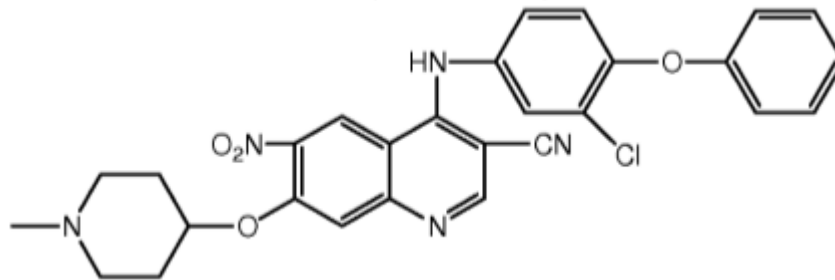
PREPARACIÓN 7BS
4-(4-(4-ETILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO



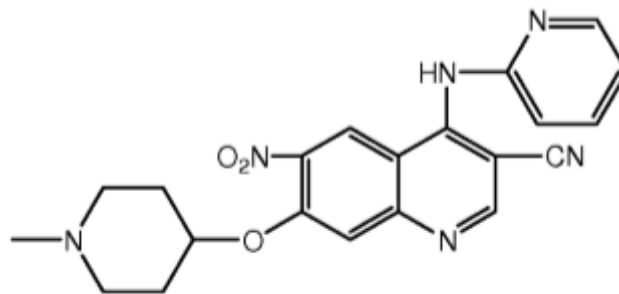
PREPARACIÓN 7BT
4-(4-(4-ETOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO



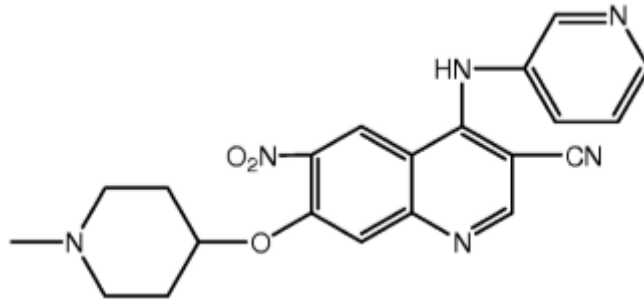
PREPARADO 7BU
4-(3-CLORO-4-FENOXIFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO



PREPARACIÓN 7BV
7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITRO-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)QUINOLINA-3-CARBONITRILO

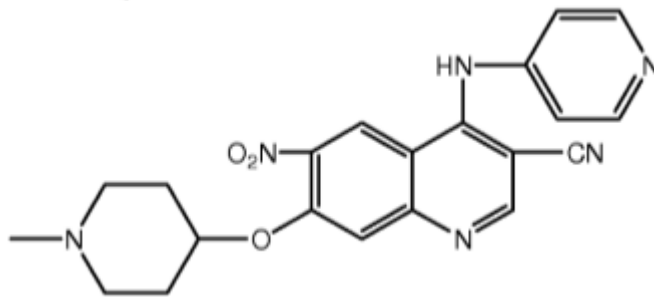


PREPARACIÓN 7BW
 7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITRO-4-(PIRIDIN-3-IL-AMINO)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



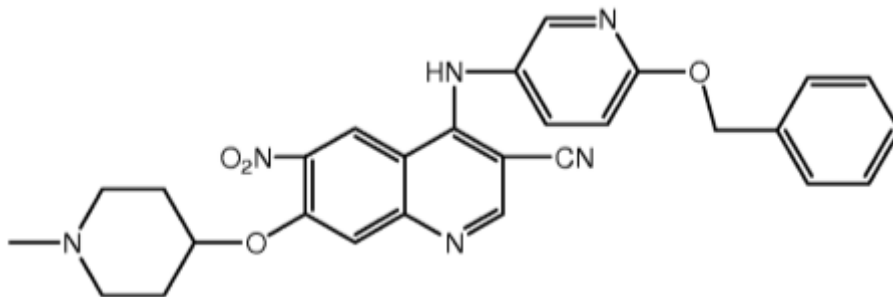
5

PREPARACIÓN 7BX
 7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITRO-4-(PIRIDIN-4-IL-AMINO)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



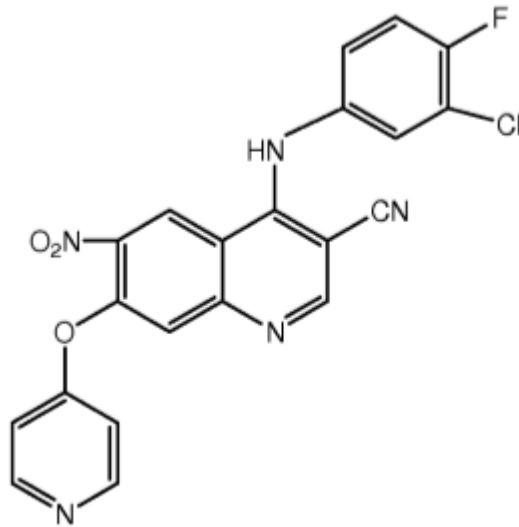
10

PREPARACIÓN 7BY
 4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-6-NITROQUINOLINA-3-CARBONITRILO



15

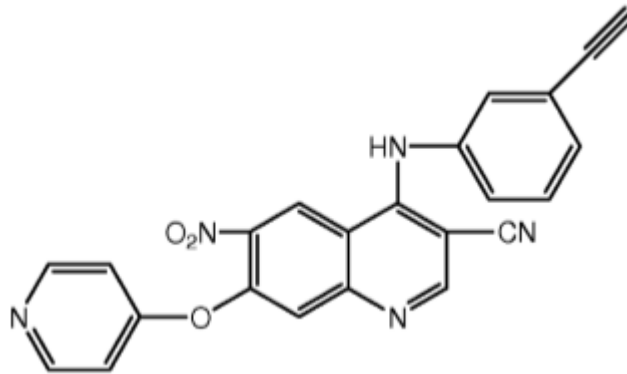
PREPARACIÓN 7BZ
 4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



5 El compuesto se preparó de acuerdo con el proceso de la Preparación 2 y con 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-fluoro-6-nitroquinolina-3-carbonitrilo y 4-hidroxipiridina como materiales de partida.

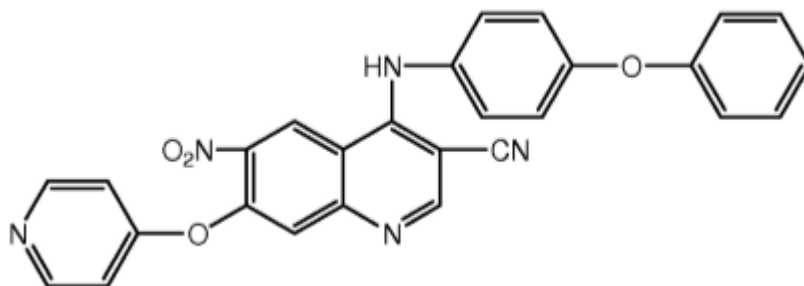
10 Los compuestos de la Preparación 7ca a la Preparación 7cl se prepararon de acuerdo con el proceso de la Preparación 7bz.

PREPARACIÓN 7CA
 4-(3-ETINIL-FENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI) QUINOLINA-3-CARBONITRILO



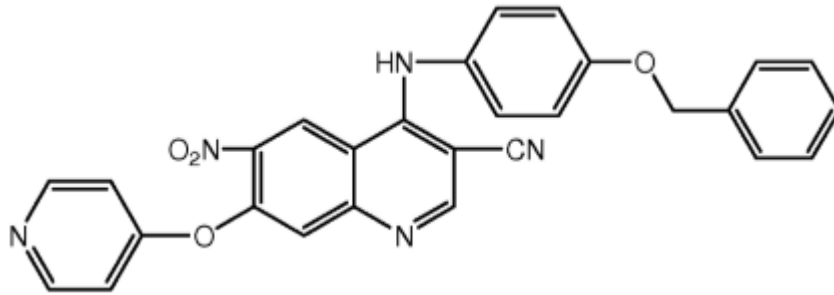
15

PREPARACIÓN 7CB
 6-NITRO-4-(4-FENOXIFENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI) QUINOLINA-3-CARBONITRILO



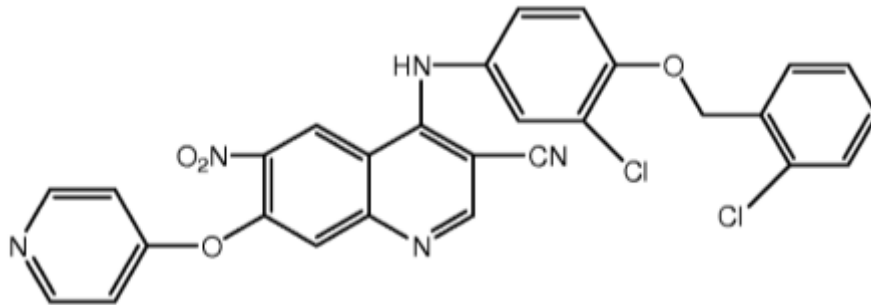
20

PREPARACIÓN 7CC
 4-(4-BENCILOXI)FENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



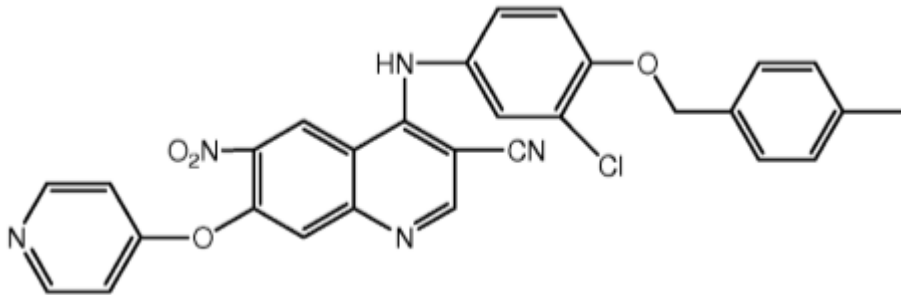
5

PREPARACIÓN 7CD
 4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



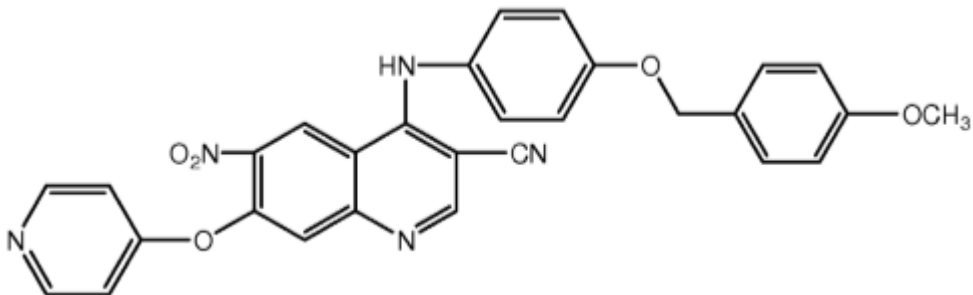
10

PREPARACIÓN 7CE
 4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



15

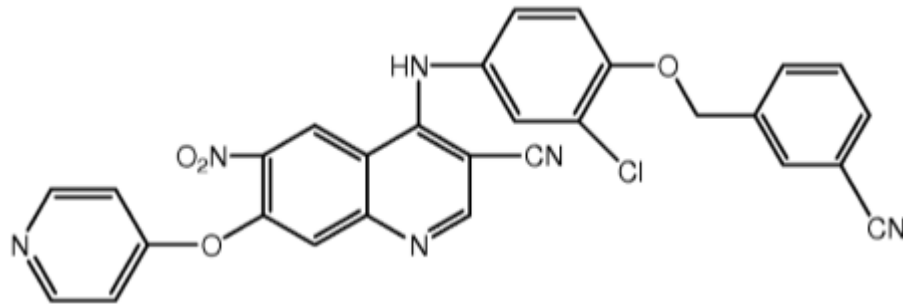
PREPARACIÓN 7CF
 4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)FENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



20

PREPARACIÓN 7CG

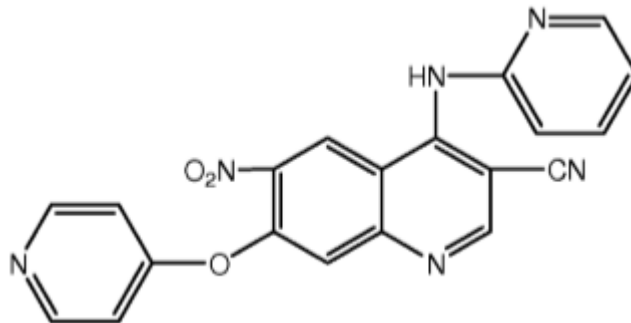
4-(4-(3-CIANOBEILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



5

PREPARACIÓN 7CH

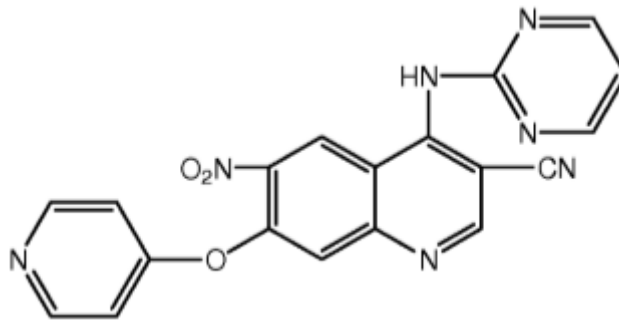
6-NITRO-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



10

PREPARACIÓN 7CI

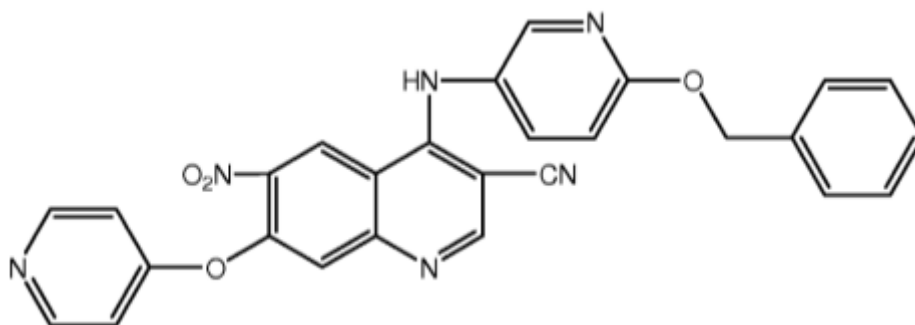
6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)-4-(PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



15

PREPARACIÓN 7CJ

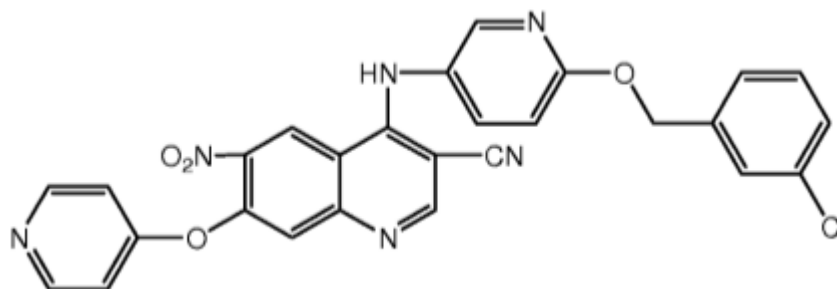
4-(6-BENILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



20

PREPARACIÓN 7CK

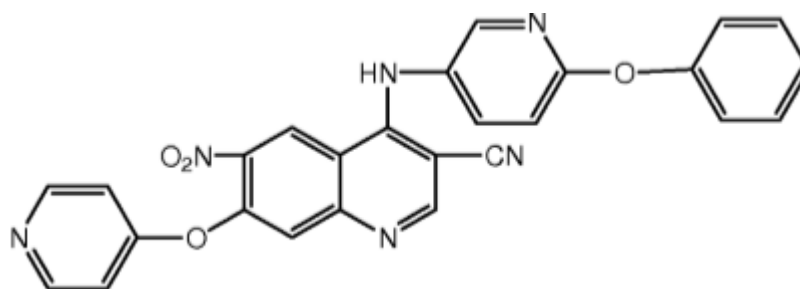
4-(6-(3-CLOROBENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-6-NITRO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



5

PREPARACIÓN 7CL

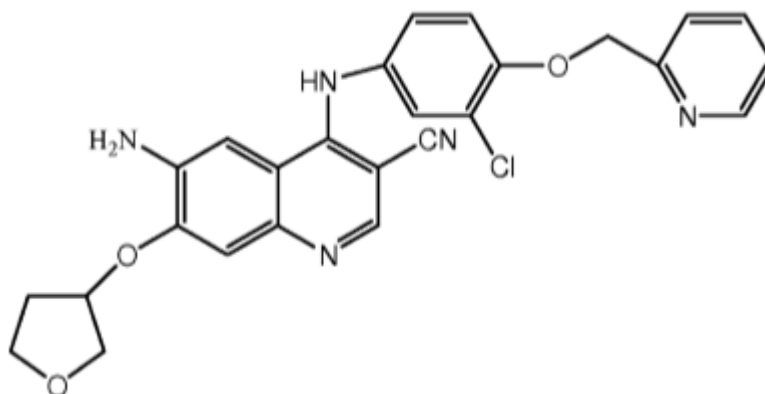
6-NITRO-4-(6-FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN 4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



10

PREPARACIÓN 8A

6-AMINO-4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



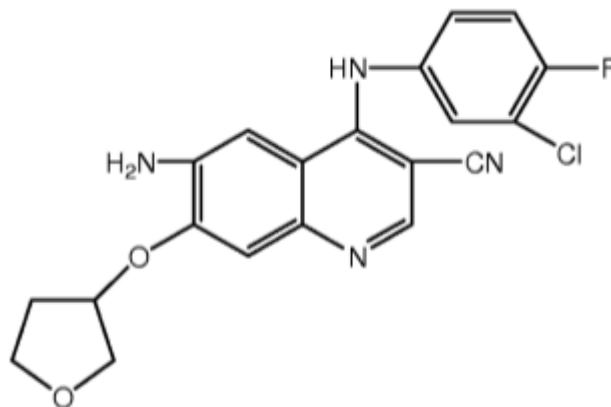
15

A un matraz de una sola boca (500 ml) se le añadieron 4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)benzenamida)-6-nitro-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolina-3-carbonitrilo (5,950 g, 11,498 mmol) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (12,935 g). Al matraz se le añadió etanol anhidro (250 ml). La mezcla se agitó a reflujo a la temperatura de 85 °C. Después de 1,5 h, la reacción finalizó. La mezcla resultante se evaporó por rotación a sequedad. A la mezcla resultante se le añadió agua (150 ml). La mezcla resultante se trató por ultrasonidos y se evaporó por rotación a sequedad. El producto resultante se vertió en agua (300 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 8 con solución saturada de NaHCO_3 . La solución se extrajo con cloroformo tres veces (700 ml en total) y después se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con solución saturada de NaCl (300 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 anhidro durante media hora, se filtró y se evaporó por rotación a sequedad. Los productos resultantes se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna (cloroformo:metanol = 95:5) para proporcionar un sólido de color amarillo (2,881 g). Rendimiento: 51,4 %.

Los compuestos de la Preparación 8b a la Preparación 8ck se prepararon de acuerdo con el proceso de la Preparación 8a.

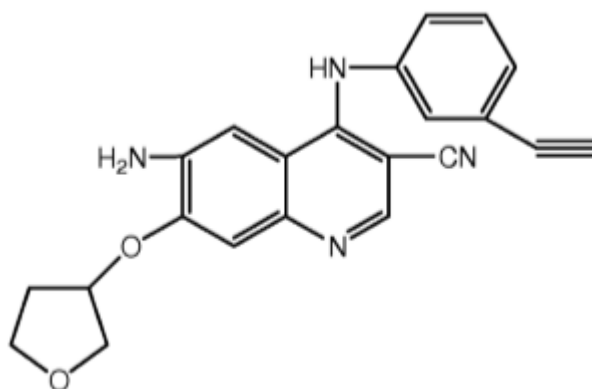
30

PREPARACIÓN 8B
6-AMINO-4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



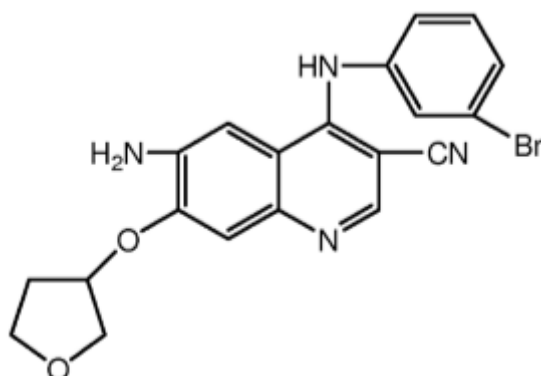
5

PREPARACIÓN 8C
6-AMINO-4-(3-ETINIL-FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



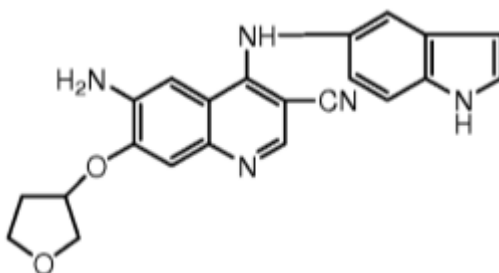
10

PREPARACIÓN 8D
6-AMINO-4-(3-BROMOFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



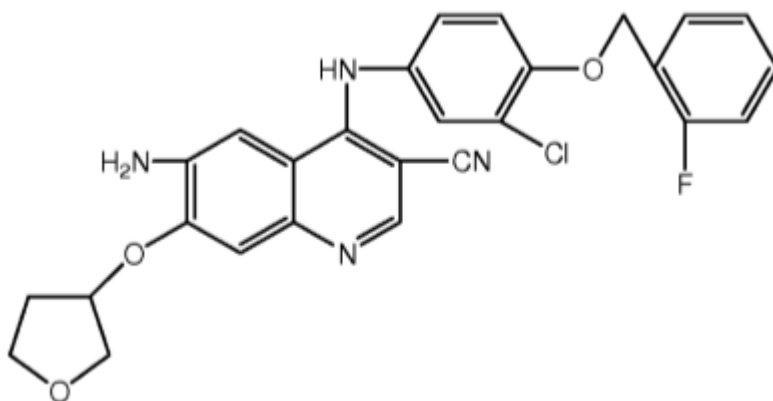
15

PREPARACIÓN 8E
6-AMINO-4-(1H-INDOL-5-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



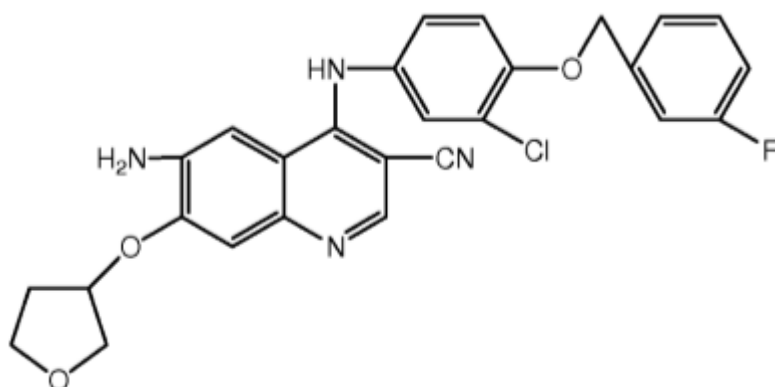
5

PREPARACIÓN 8F
4-(4-(2-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



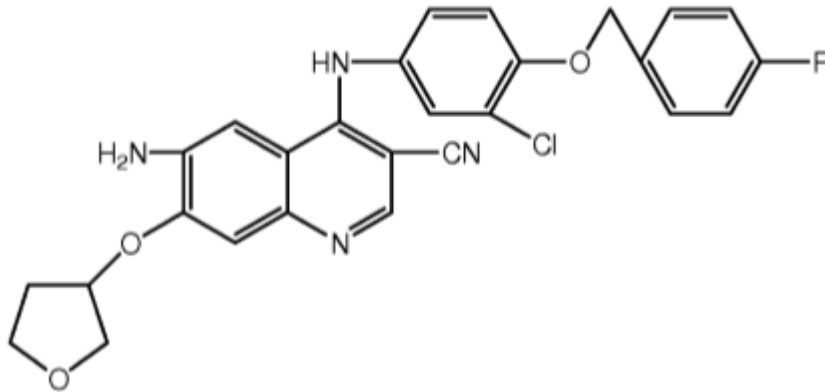
10

PREPARACIÓN 8G
4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



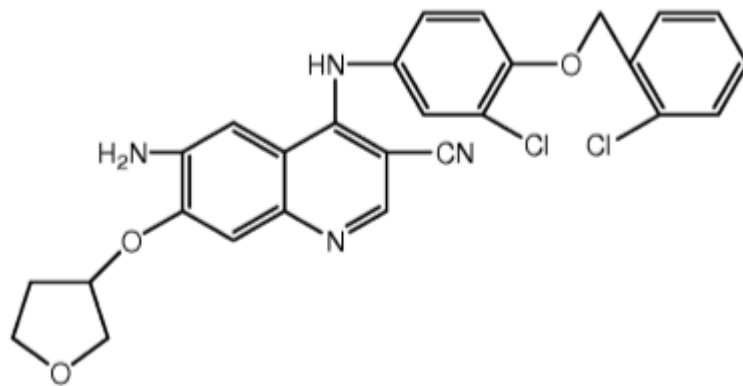
15

PREPARACIÓN 8H
 4-(4-(4-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



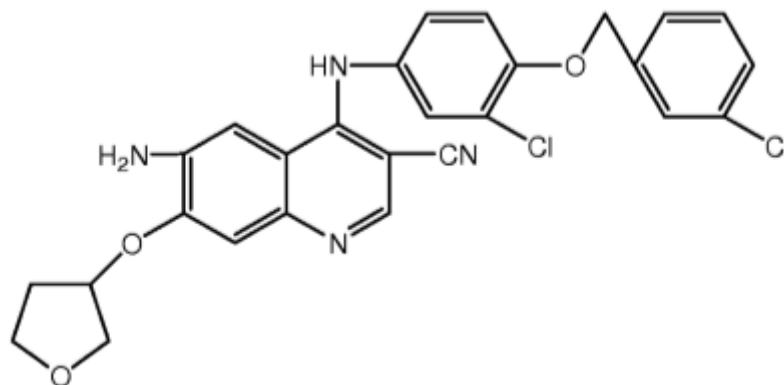
5

PREPARACIÓN 8I
 4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



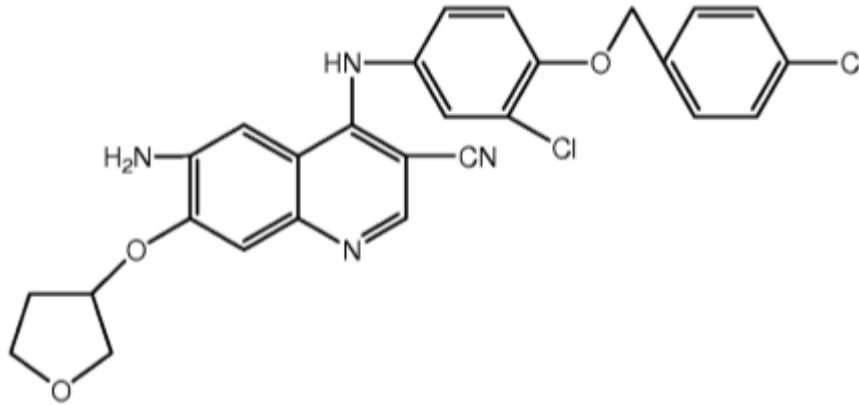
10

PREPARACIÓN 8J
 4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



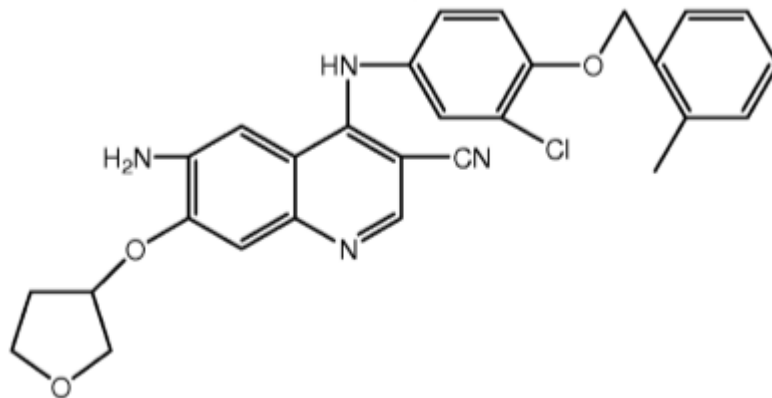
15

PREPARACIÓN 8K
 4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



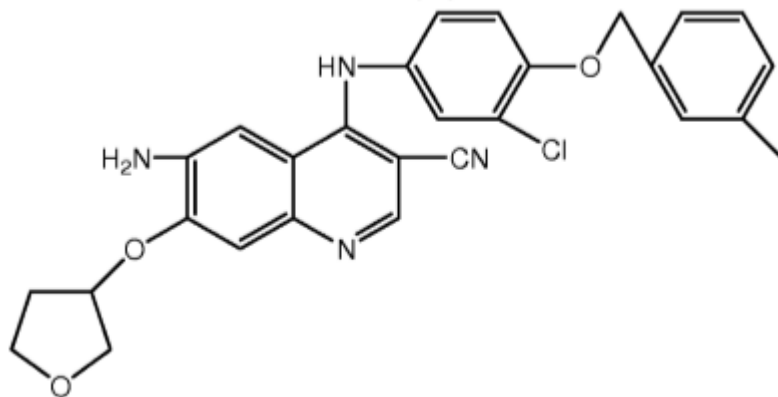
5

PREPARACIÓN 8L
 4-(4-(2-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



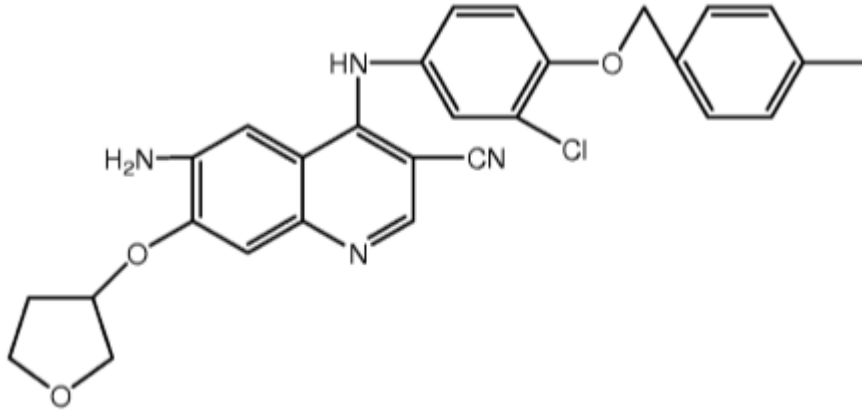
10

PREPARACIÓN 8M
 4-(4-(3-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



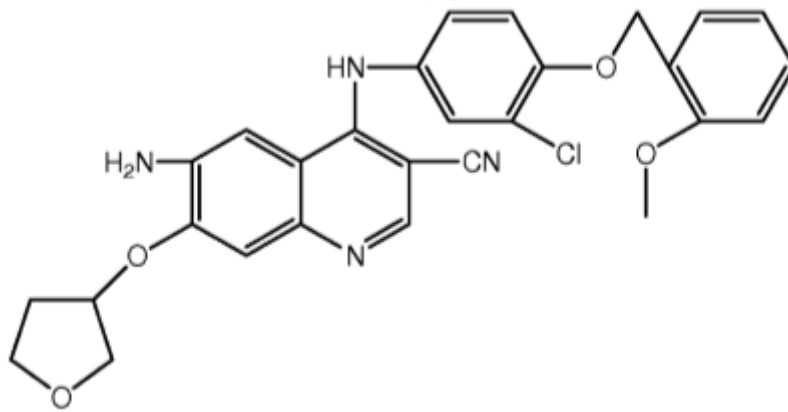
15

PREPARACIÓN 8N
 4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



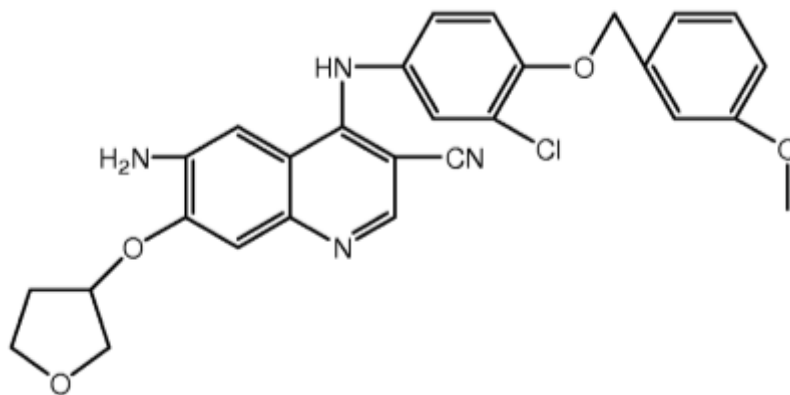
5

PREPARACIÓN 8O
 4-(4-(2-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



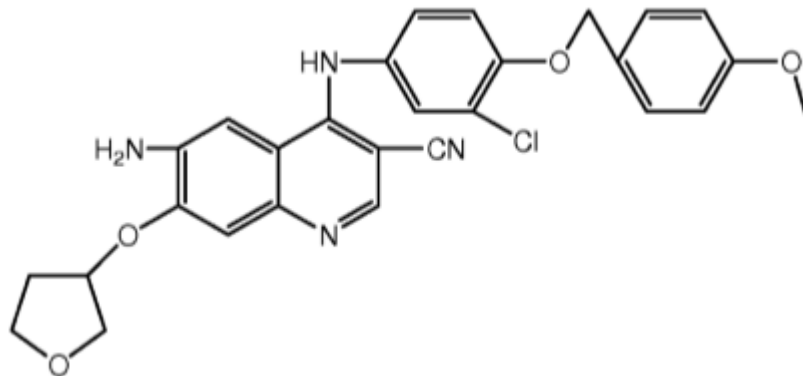
10

PREPARACIÓN 8P
 4-(4-(3-BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



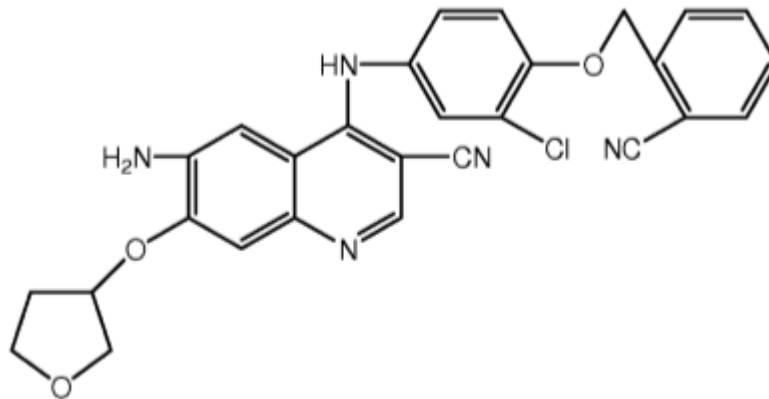
15

PREPARACIÓN 8Q
 4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



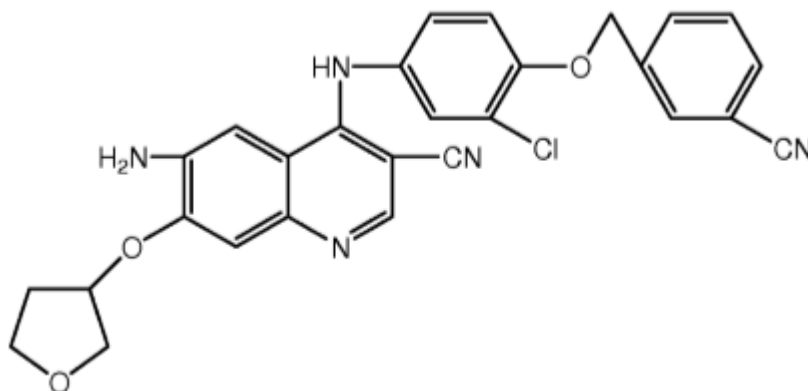
PREPARACIÓN 8R
 4-(4-(2-CIANO BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO

10

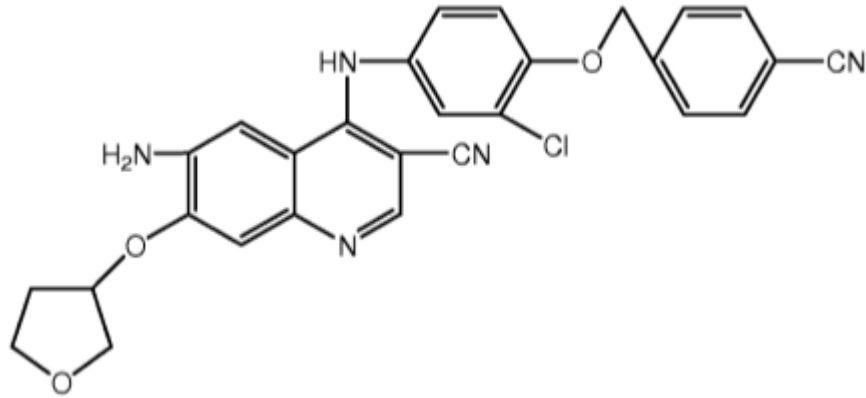


PREPARACIÓN 8S
 4-(4-(3-CIANO BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO

15

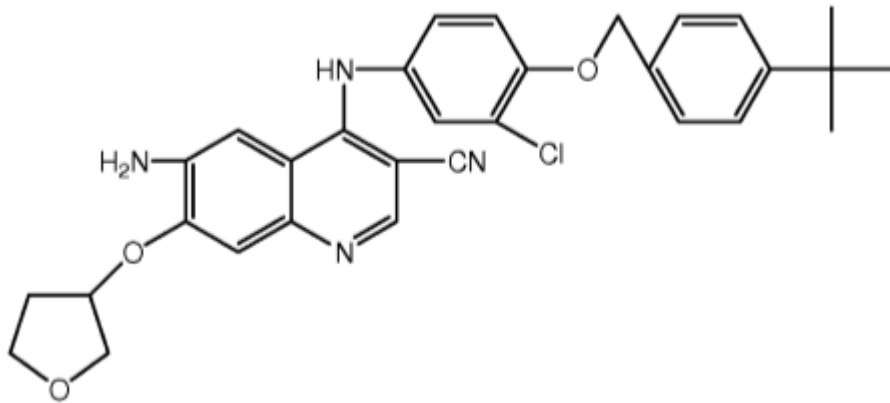


PREPARACIÓN 8T
 4-(4-(4-CIANOBEILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



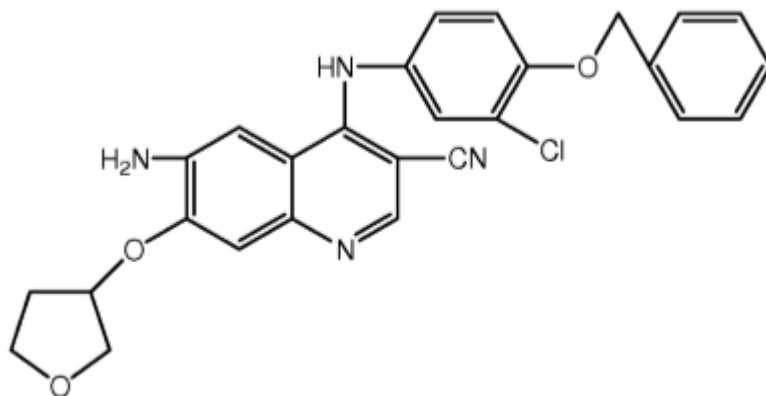
5

PREPARACIÓN 8U
 4-(4-(4-TERC-BUTILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



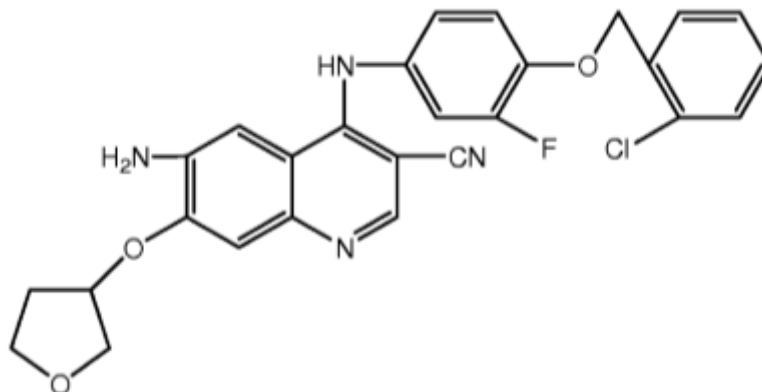
10

PREPARACIÓN 8V
 6-AMINO-4-(4-(BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



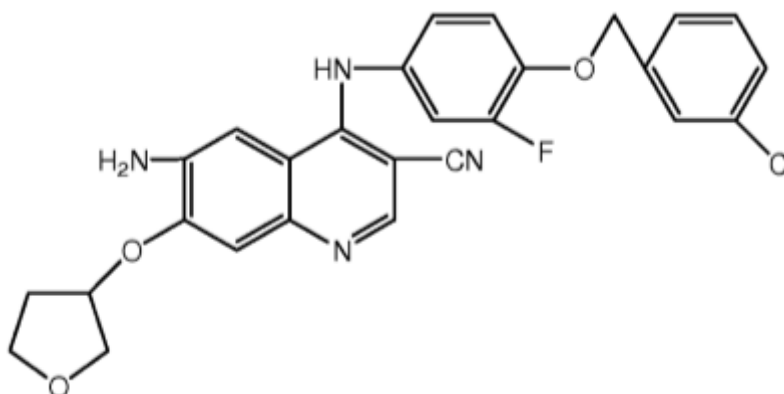
15

PREPARACIÓN 8X
4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-FLUORO-FENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



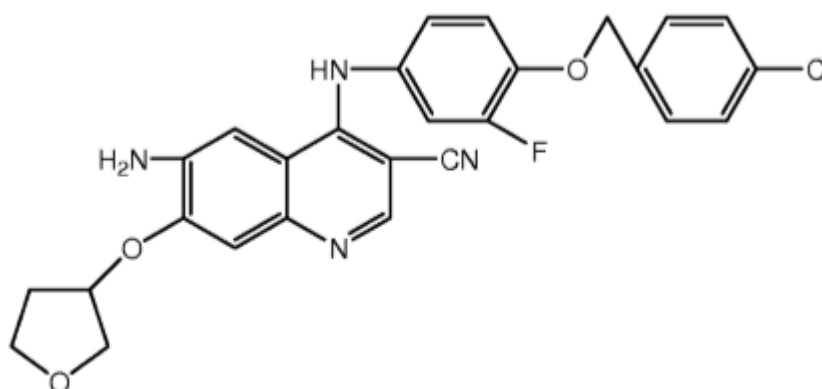
5

PREPARACIÓN 8Y
4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-FLUORO-FENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



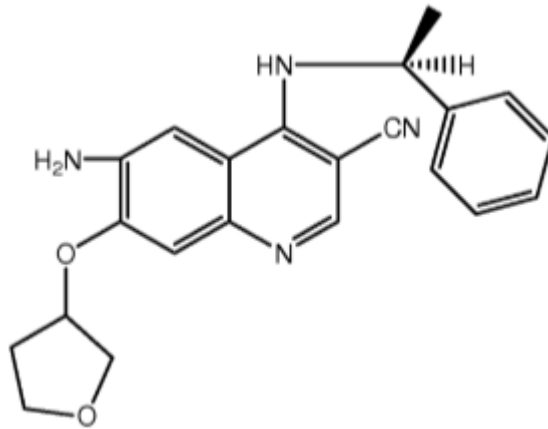
10

PREPARACIÓN 8Z
4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-FLUORO-FENILAMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



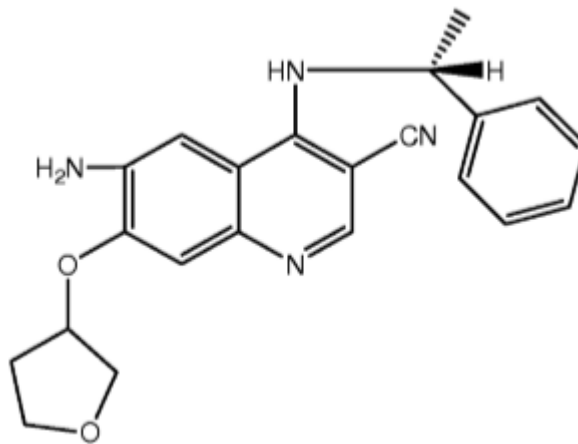
15

PREPARACIÓN 8AA
 6-AMINO-4-((S)-1-FENILETILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



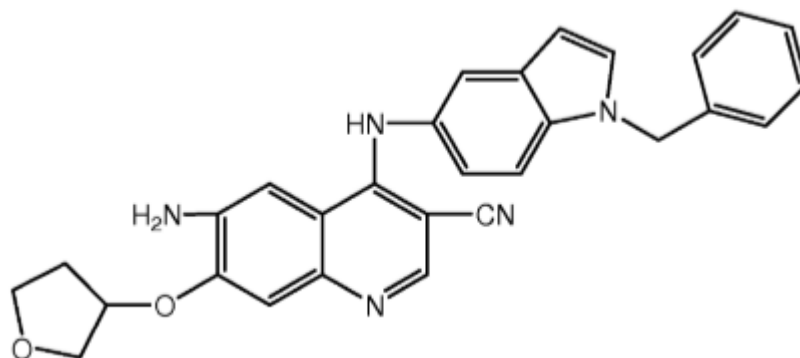
5

PREPARACIÓN 8AB
 6-AMINO-4-((R)-1-FENILETILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



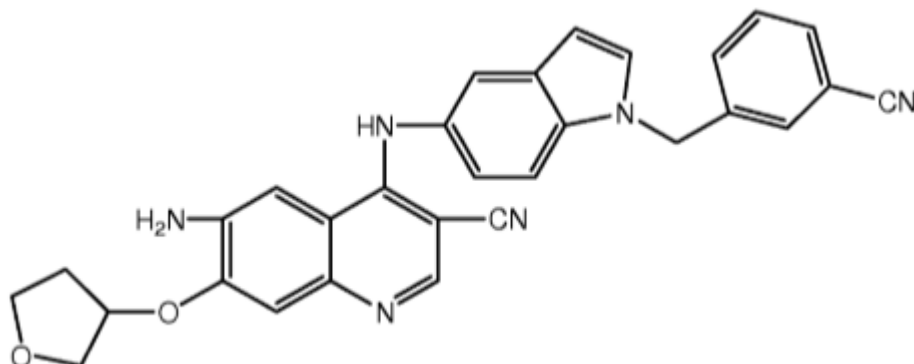
10

PREPARACIÓN 8AC
 6-AMINO-4-(1-BENCIL-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



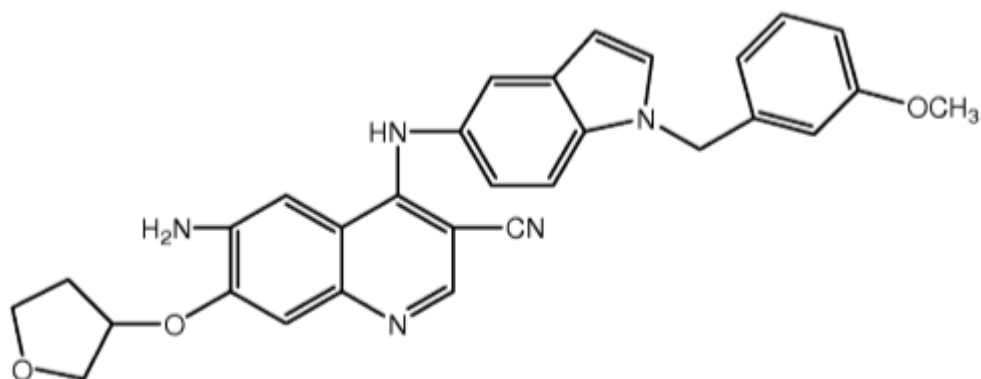
15

PREPARACIÓN 8AD
 4-(1-(3-CIANOGENIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



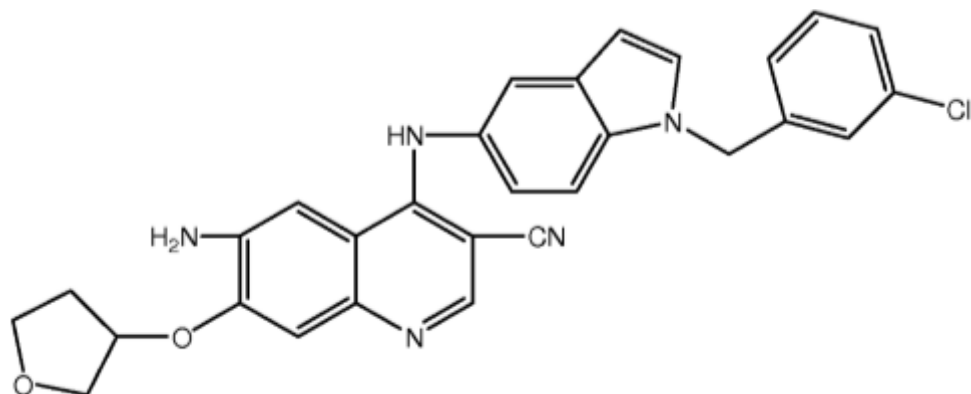
5

PREPARACIÓN 8AE
 4-(1-(3-METOXIBENIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



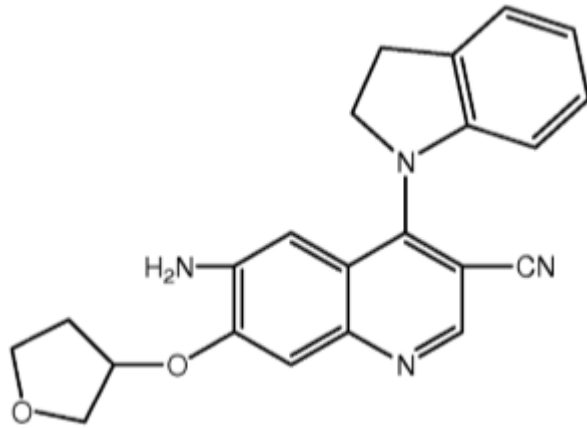
10

PREPARACIÓN 8AF
 4-(1-(3-CLOROBENIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



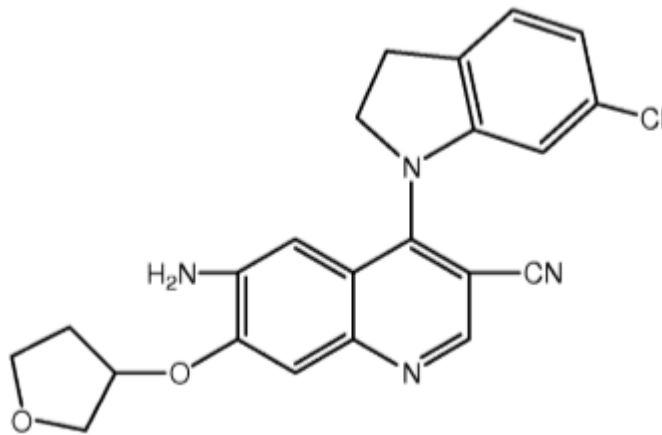
15

PREPARACIÓN 8AG
6-AMINO-4-(INDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



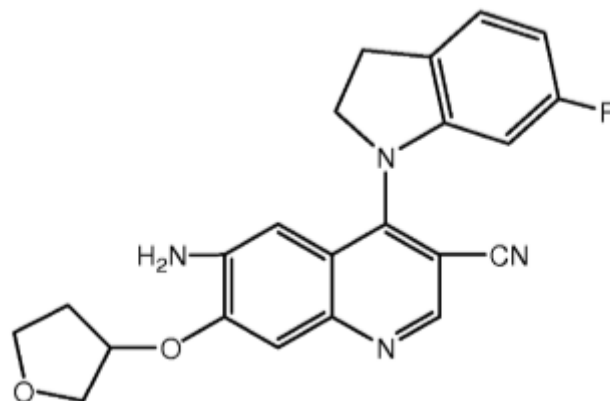
5

PREPARACIÓN 8AH
6-AMINO-4-(6-CLOROINDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



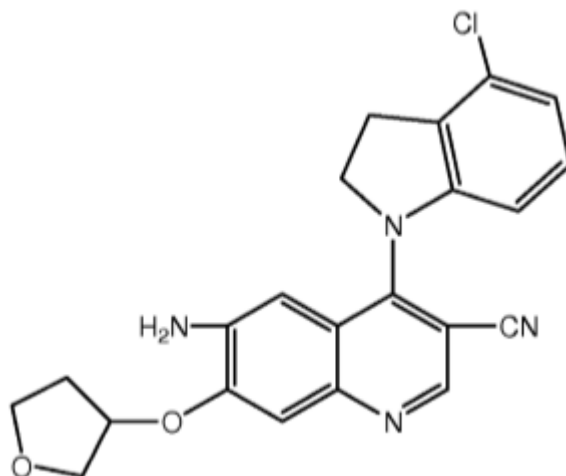
10

PREPARACIÓN 8AI
6-AMINO-4-(6-FLUOROINDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



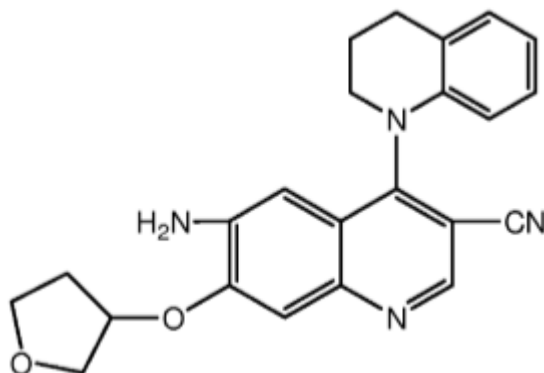
15

PREPARACIÓN 8AJ
6-AMINO-4-(4-CLOROINDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



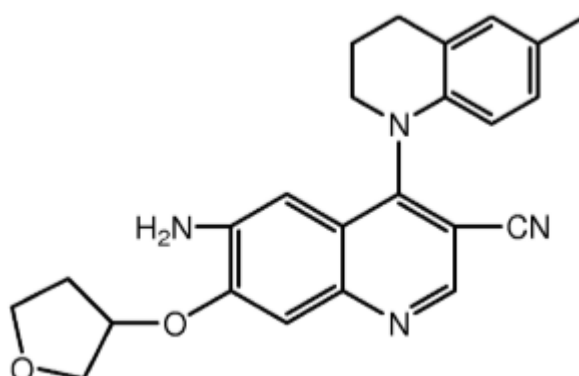
5

PREPARACIÓN 8AK
6-AMINO-4-(3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



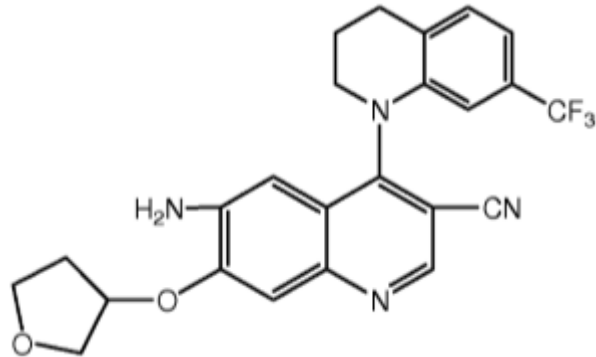
10

PREPARACIÓN 8AL
6-AMINO-4-(6-METIL-3,4-DIHIIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



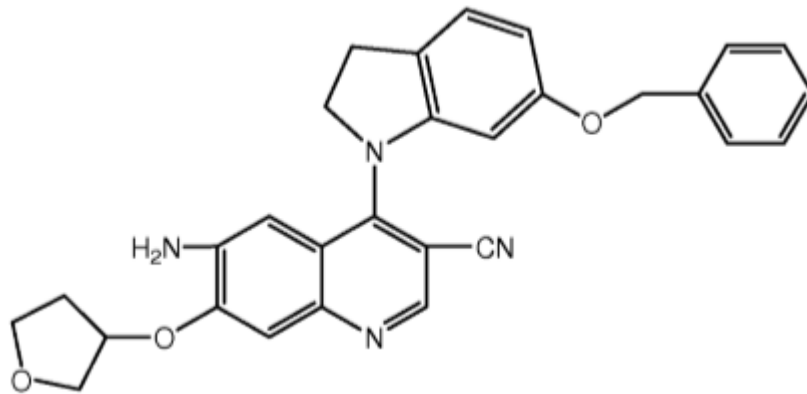
15

PREPARACIÓN 8AM
 6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)-4-(7-(TRIFLUOROMETIL)-3,4-DIHI-DROQUINOLIN-1(2H)-IL)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



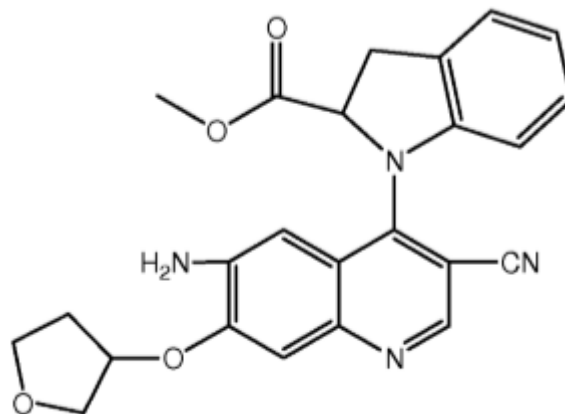
5

PREPARACIÓN 8AN
 6-AMINO-4-(6-(BENCILOXI)INDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



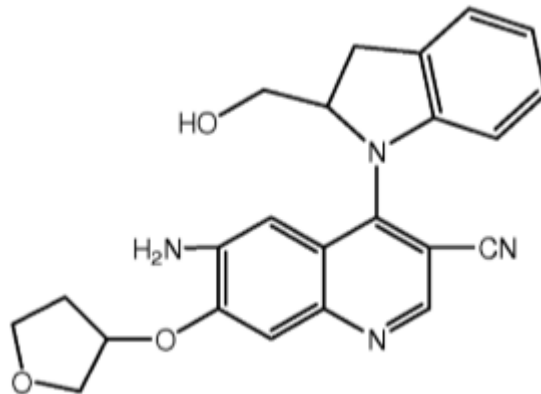
10

PREPARACIÓN 8AO
 1-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL)INDOLINA-2-CARBOXILATO DE METILO



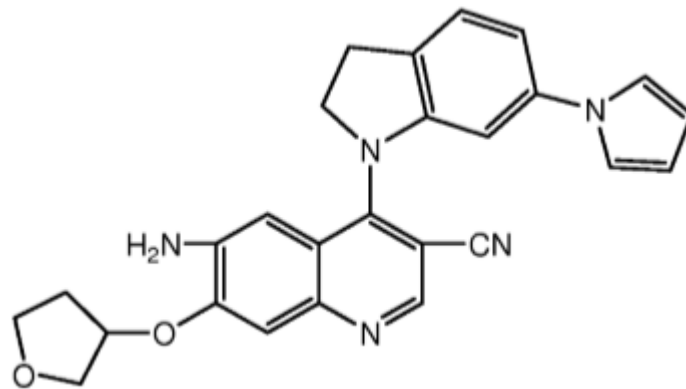
15

PREPARACIÓN 8AP
6-AMINO-4-(2-(HIDROXIMETIL)INDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



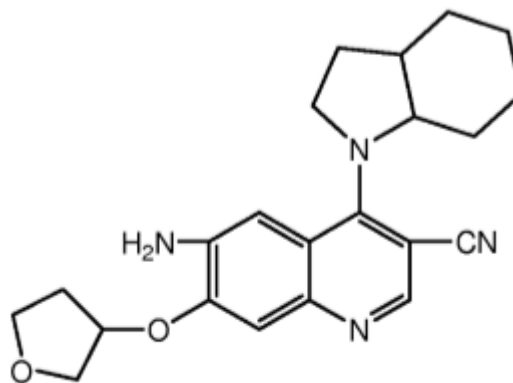
5

PREPARACIÓN 8AQ
4-(6-(1H-PIRROL-1-IL)INDOLIN-1-IL)-6-AMINO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



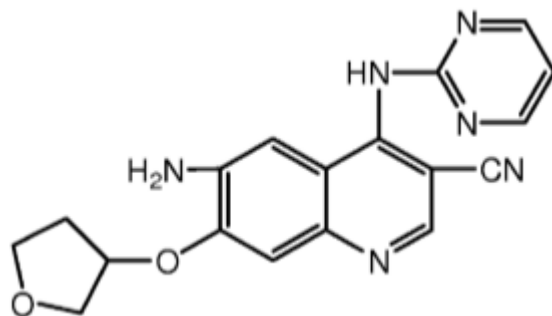
10

PREPARACIÓN 8AR
6-AMINO-4-(OCTAHIDROINDOL-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILLO



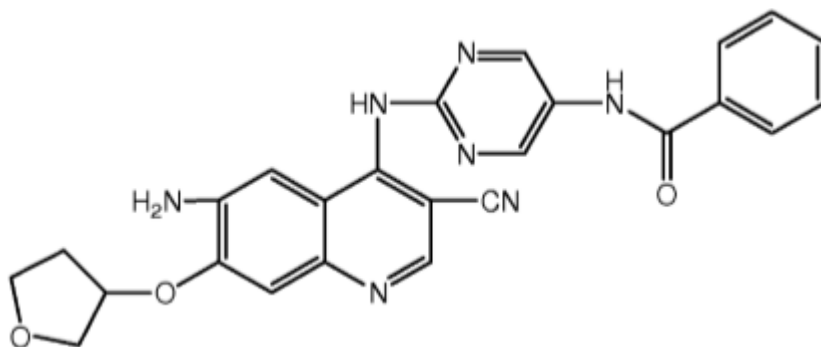
15

PREPARACIÓN 8AS
6-AMINO-4-(PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



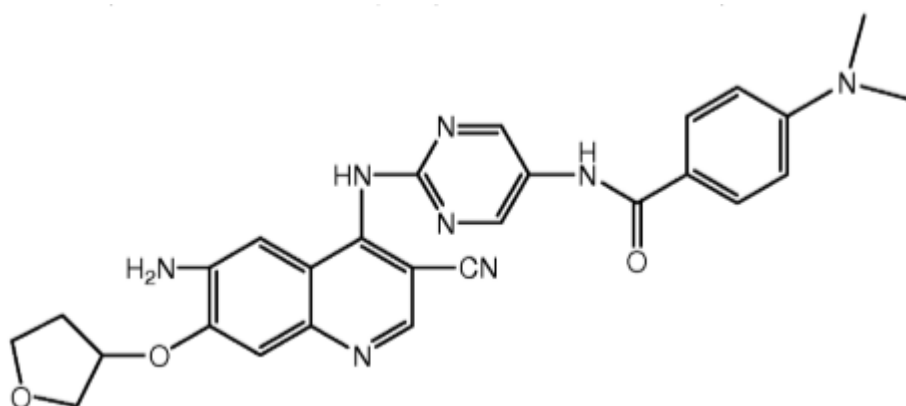
5

PREPARACIÓN 8AT
N-(2-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL)BENZAMIDA



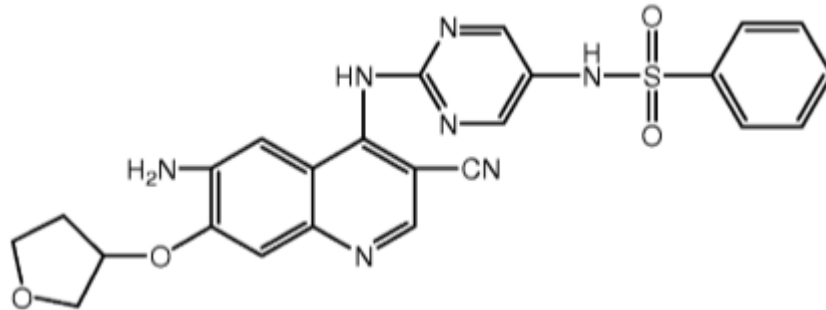
10

PREPARACIÓN 8AU
N-(2-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-4-(DIMETILAMINO)BENZAMIDA



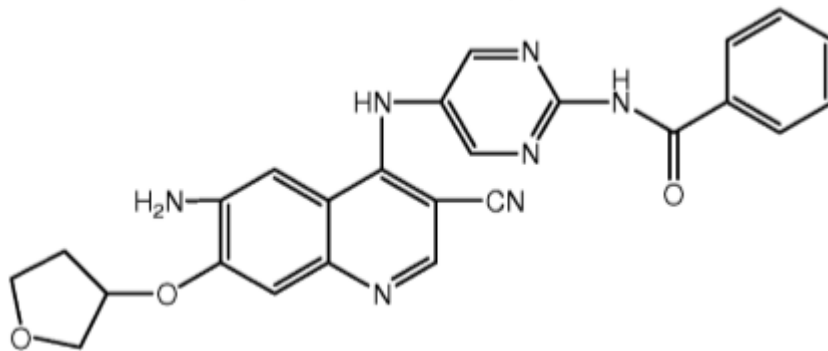
15

PREPARACIÓN 8AV
 N-(2-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL)BENCENOSULFONAMIDA



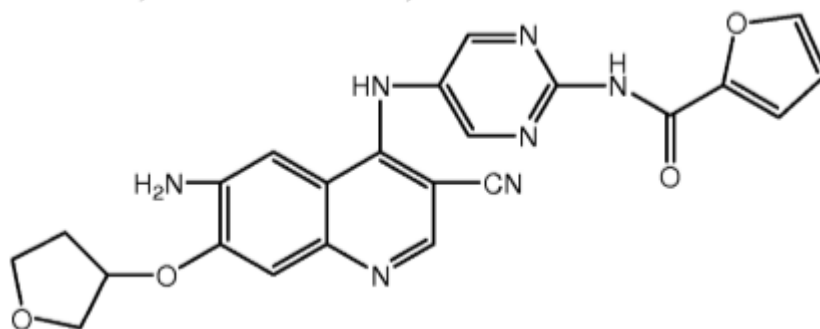
5

PREPARACIÓN 8AW
 N-(5-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)BENZAMIDA



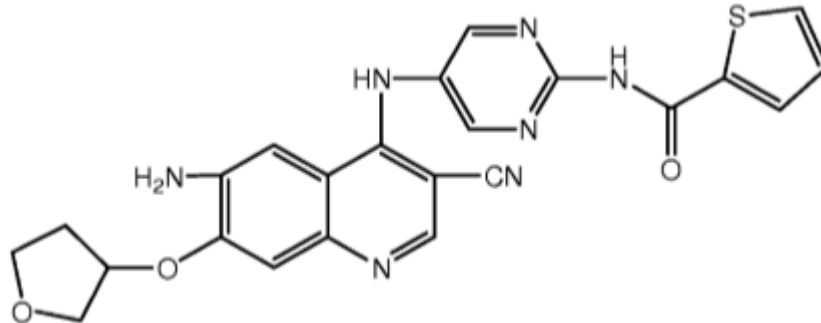
10

PREPARACIÓN 8AX
 N-(5-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)FURAN-2-CARBOXAMIDA



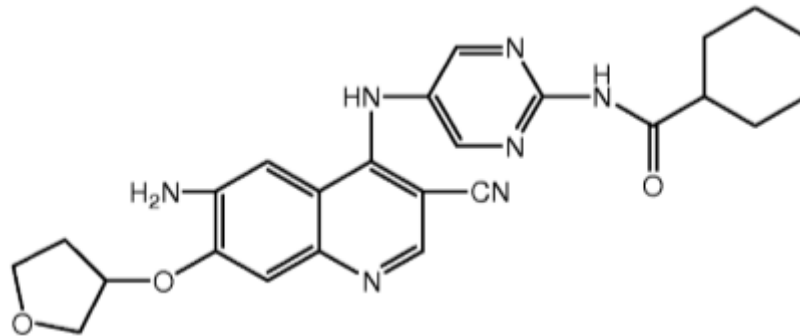
15

PREPARACIÓN 8AY
 N-(5-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)TIOFENO-2-CARBOXAMIDA



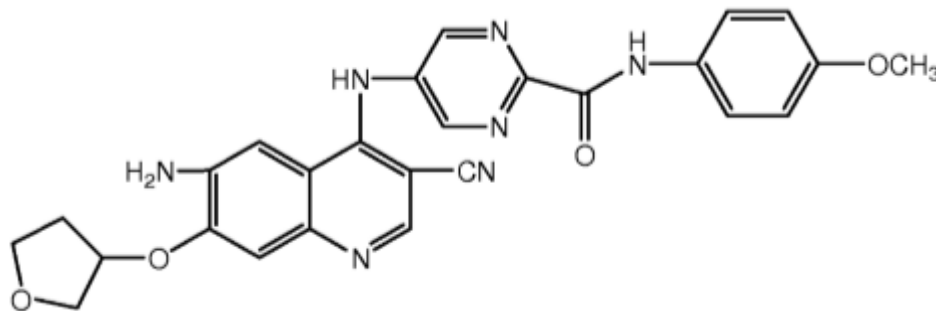
5

PREPARACIÓN 8AZ
 N-(5-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)CICLOHEXILCARBOXAMIDA



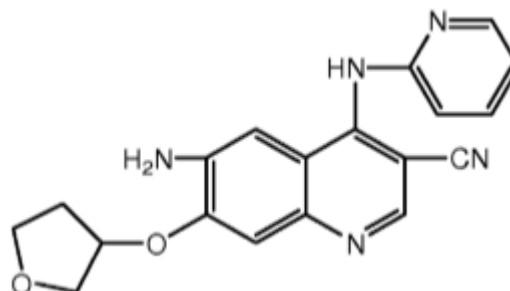
10

PREPARACIÓN 8BA
 5-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)-N-(4-METOXIFENIL)PIRIMIDIN-2-IL-CARBOXAMIDA



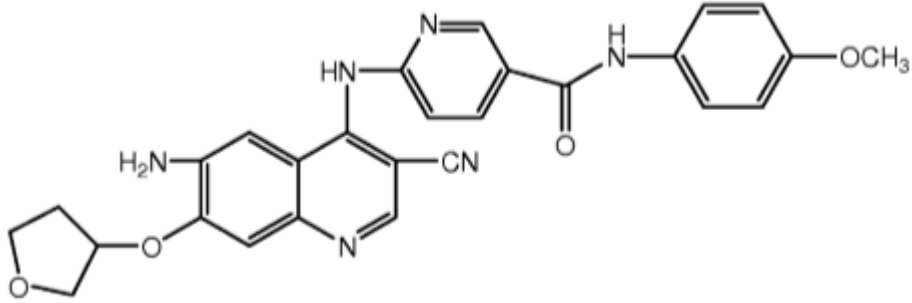
15

PREPARACIÓN 8BB
 6-AMINO-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



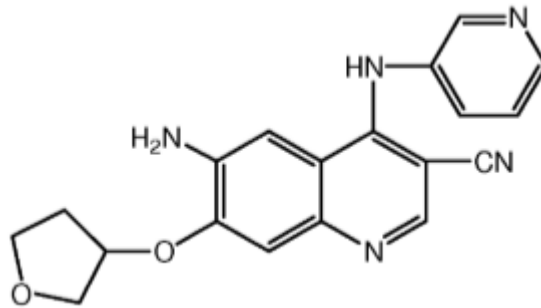
20

PREPARACIÓN 8BC
 6-(6-AMINO-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)-N-(4-METOXIFENIL)NICOTINAMIDA



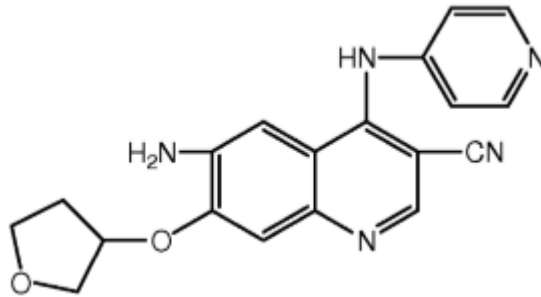
5

PREPARACIÓN 8BD
 6-AMINO-4-(PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



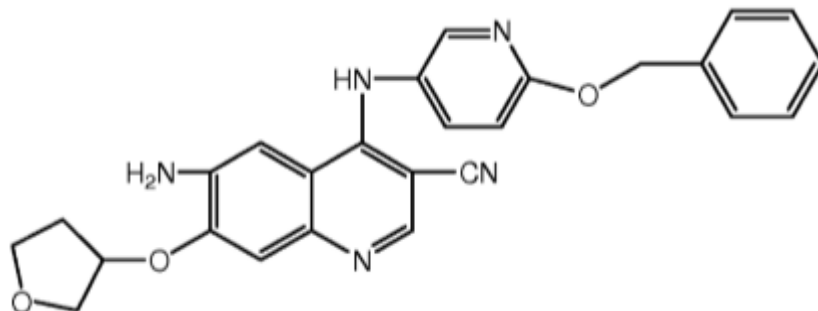
10

PREPARACIÓN 8BE
 6-AMINO-4-(PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



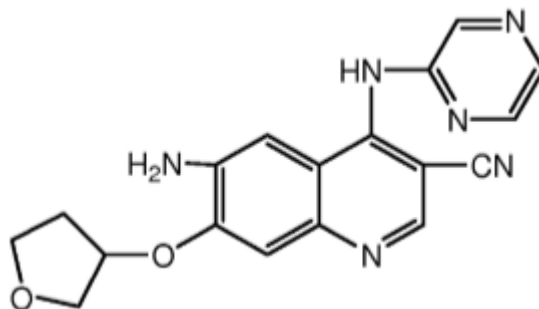
15

PREPARACIÓN 8BF
 6-AMINO-4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



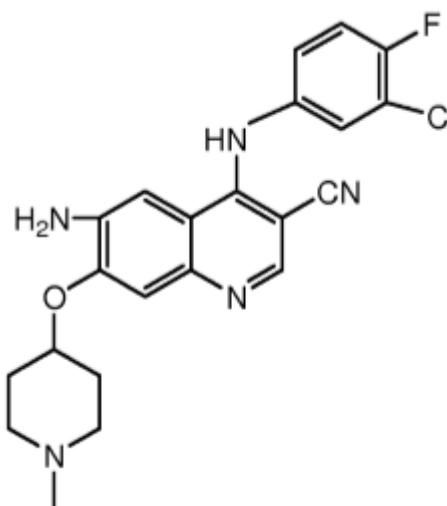
20

PREPARACIÓN 8BG
6-AMINO-4-(PIRAZIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



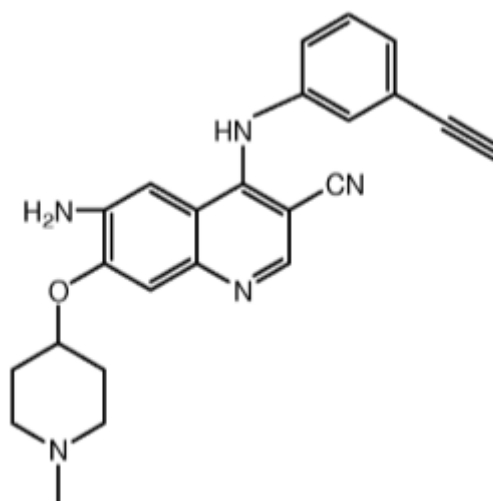
5

PREPARACIÓN 8BH
6-AMINO-4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



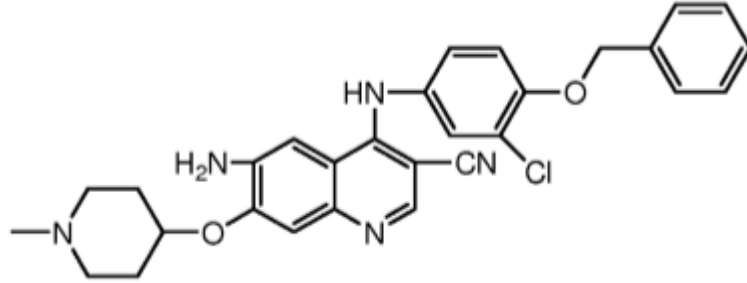
10

PREPARACIÓN 8BI
6-AMINO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



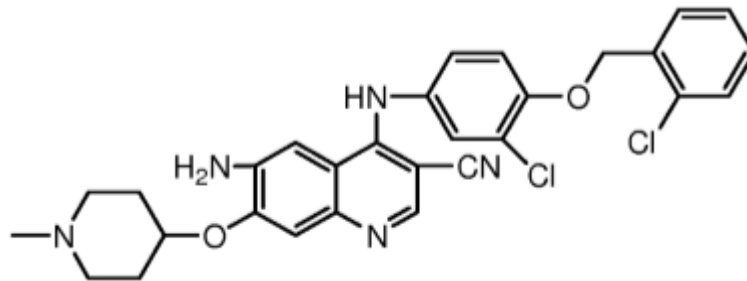
15

PREPARACIÓN 8BJ
6-AMINO-4-(4-(BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



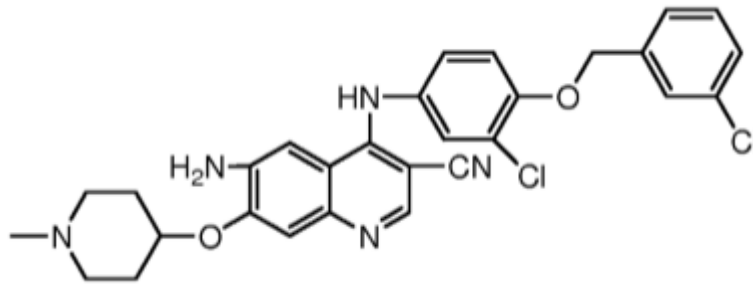
5

PREPARACIÓN 8BK
4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



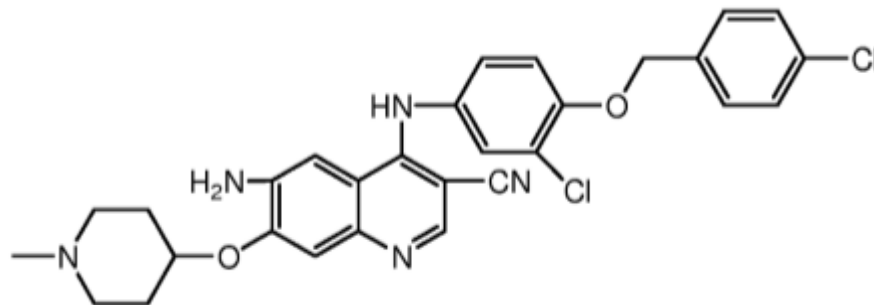
10

PREPARACIÓN 8BL
4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



15

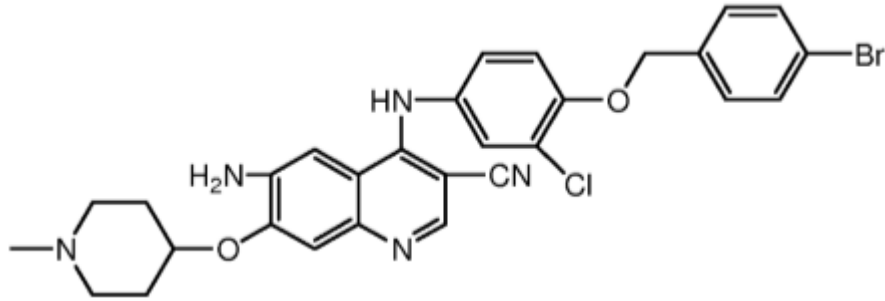
PREPARACIÓN 8BM
4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



20

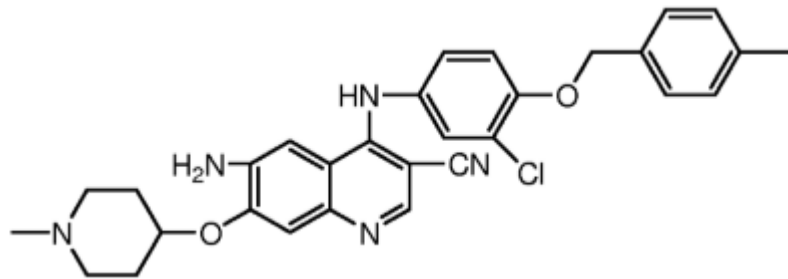
25

PREPARACIÓN 8BN
 4-(4-(4-BROMOBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



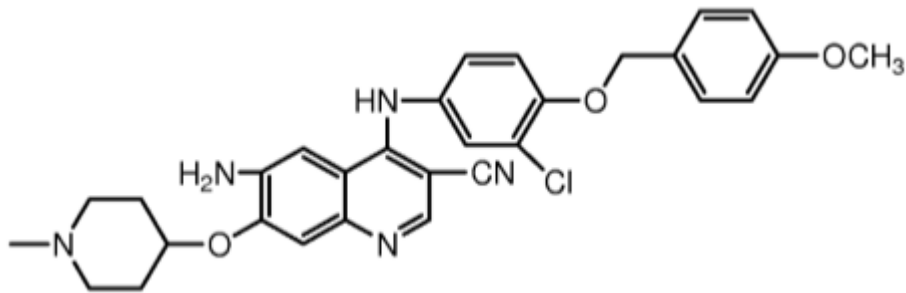
PREPARACIÓN 8BO
 4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO

10



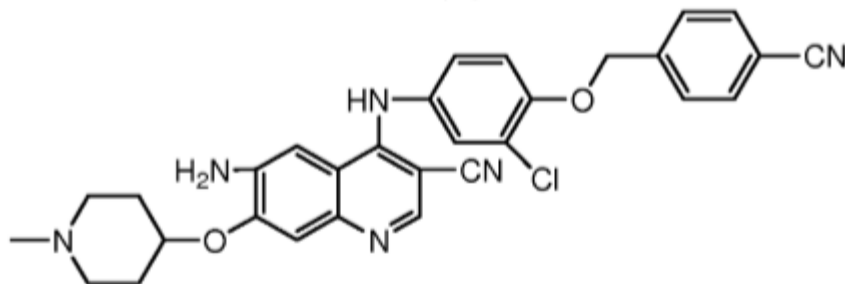
PREPARACIÓN 8BP
 4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO

15



PREPARACIÓN 8BQ
 4-(4-(4-CIANO BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO

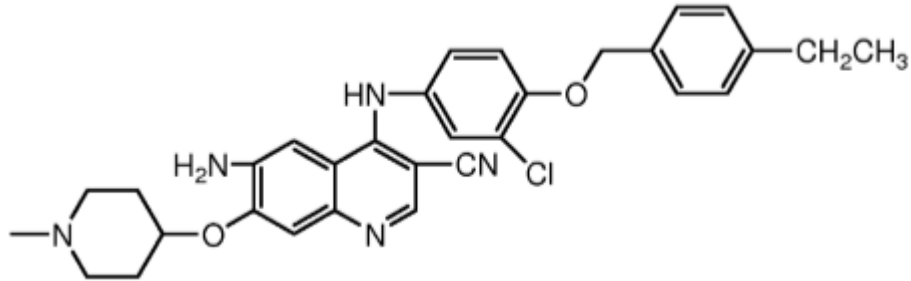
20



25

PREPARACIÓN 8BR

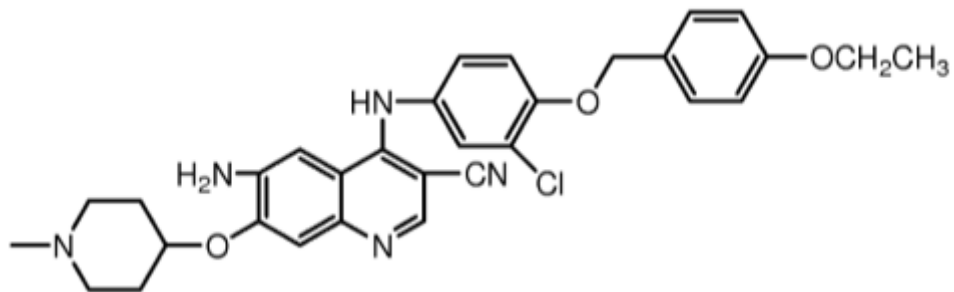
4-(4-(4-ETILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



5

PREPARACIÓN 8BS

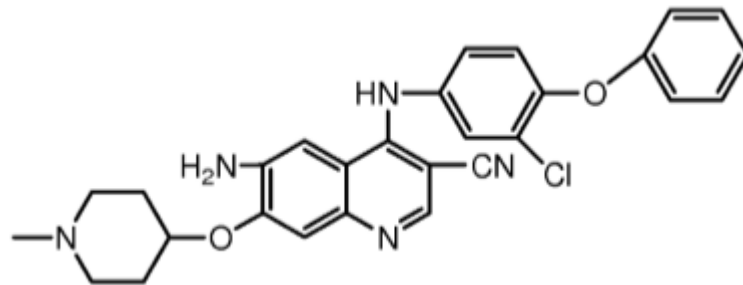
4-(4-(4-ETOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



10

PREPARACIÓN 8BT

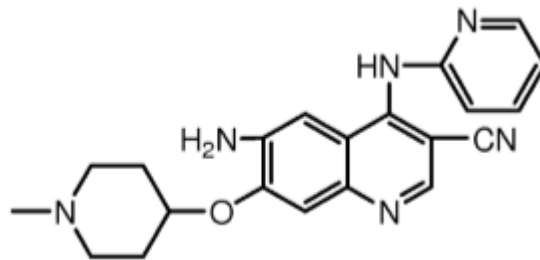
6-AMINO-4-(3-CLORO-4-FENOXIFENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



15

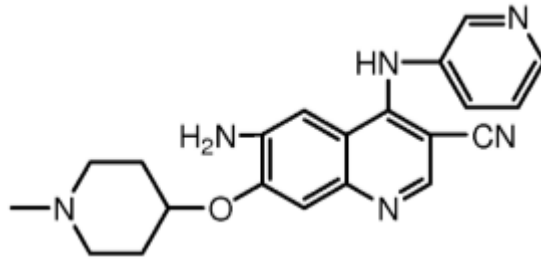
PREPARACIÓN 8BU

6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



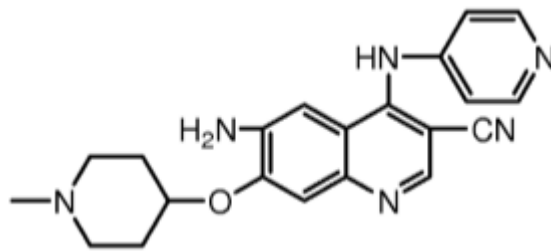
20

PREPARACIÓN 8BV
6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-4-(PIRIDIN-3-IL-AMINO)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



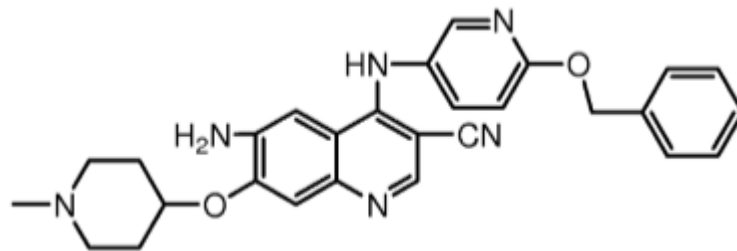
5

PREPARACIÓN 8BW
6-AMINO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-4-(PIRIDIN-4-IL-AMINO)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



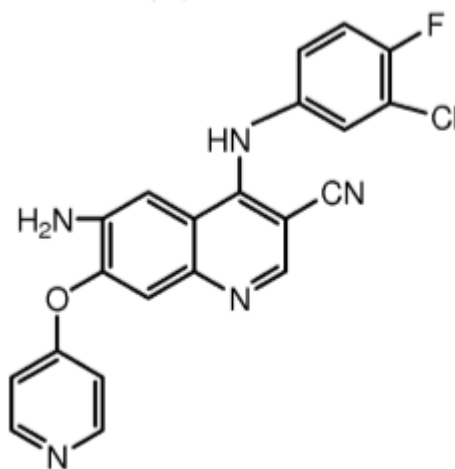
10

PREPARACIÓN 8BX
6-AMINO-4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



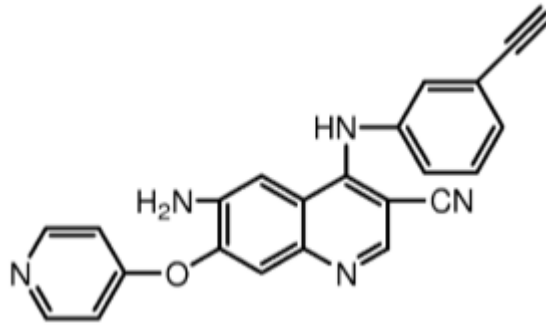
15

PREPARACIÓN 8BY
6-AMINO-4-(3-CLORO-4-FLUORO-FENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



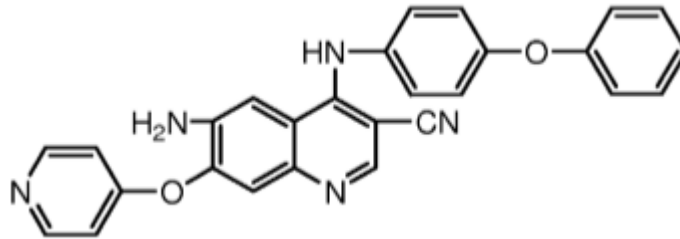
20

PREPARACIÓN 8BZ
 6-AMINO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



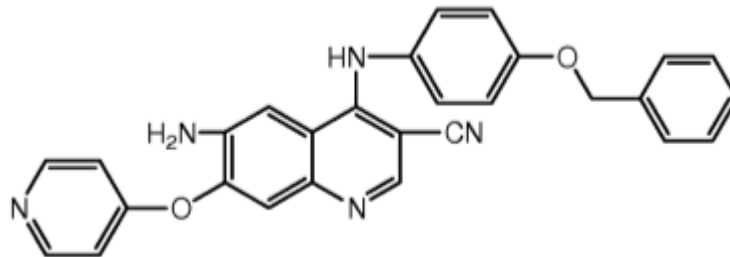
5

PREPARACIÓN 8CA
 6-AMINO-4-(4-FENOXIFENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



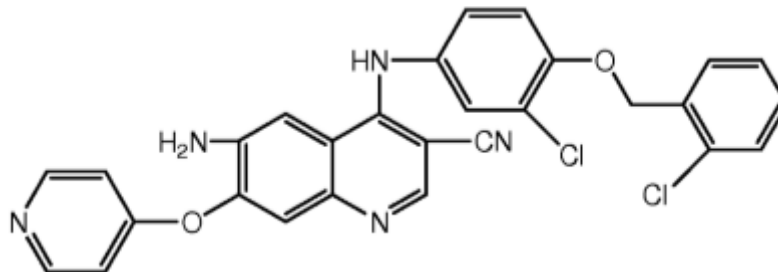
10

PREPARACIÓN 8CB
 6-AMINO-4-(4-(BENCILOXI)FENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



15

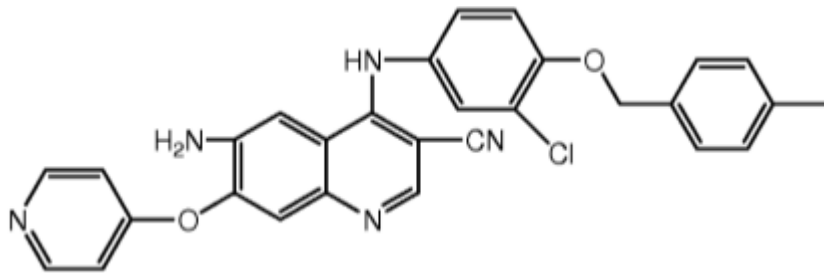
PREPARACIÓN 8CC
 4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



20

PREPARACIÓN 8CD

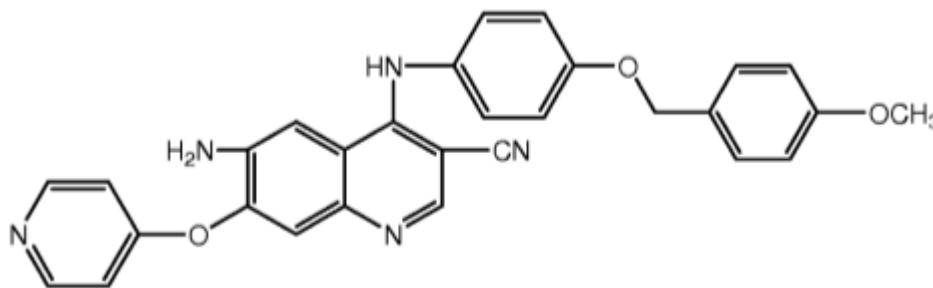
4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



5

PREPARACIÓN 8CE

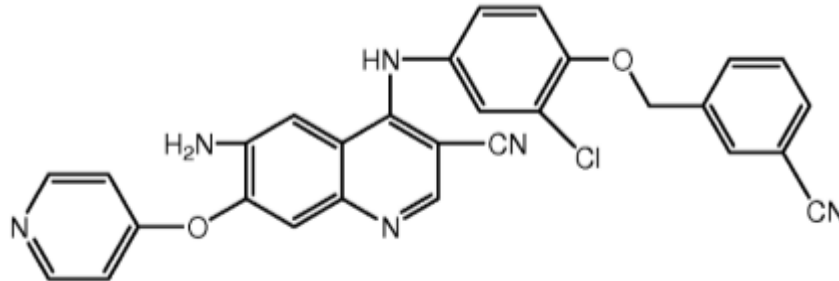
4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)FENILAMINO)-6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



10

PREPARACIÓN 8CF

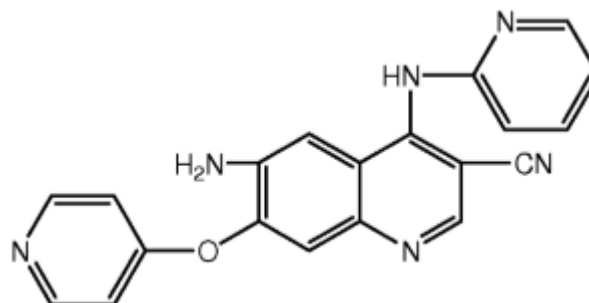
4-(4-(3-CIANO BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



15

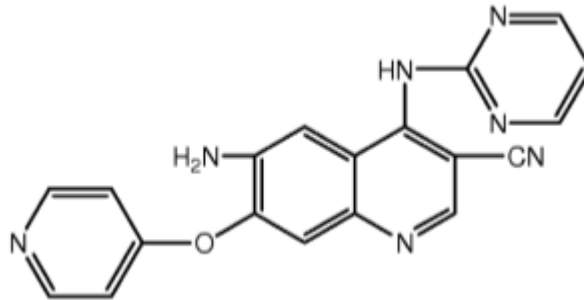
PREPARACIÓN 8CG

6-AMINO-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



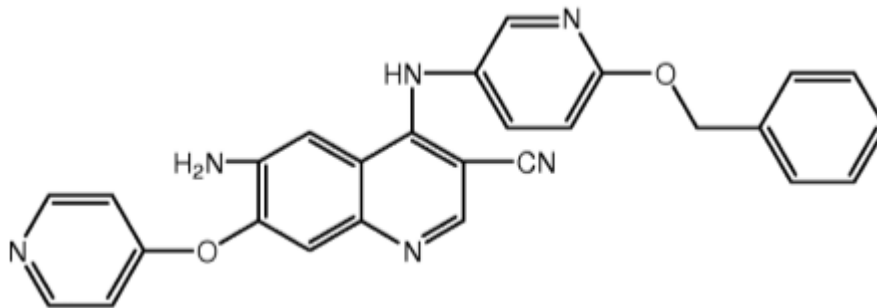
20

PREPARACIÓN 8CH
6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)-4-(PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



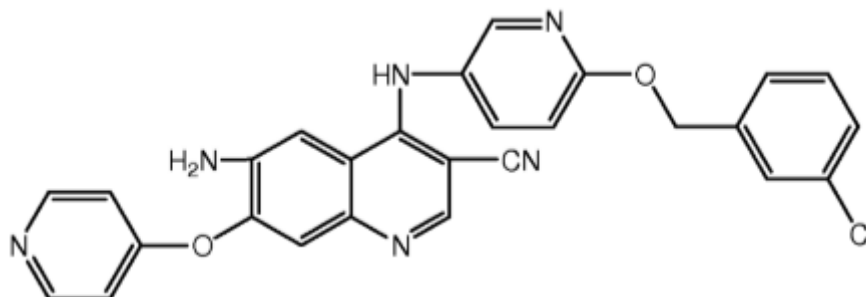
5

PREPARACIÓN 8CI
6-AMINO-4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



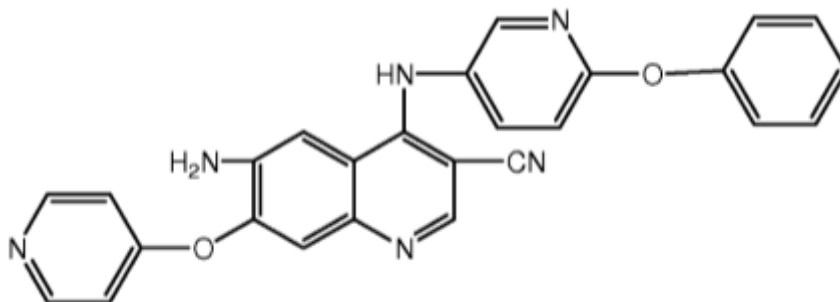
10

PREPARACIÓN 8CJ
4-(6-(3-CLOROBENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-6-AMINO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



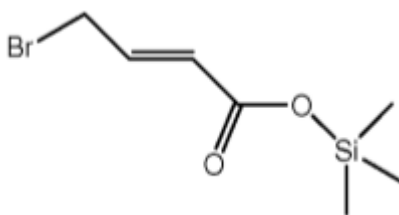
15

PREPARACIÓN 8CK
6-AMINO-4-(6-FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLINA-3-CARBONITRILO



20

PREPARACIÓN 9
4-BROMO-2-BUTENOATO DE (E)-TRIMETILSILILO



5 A un matraz de reacción de una sola boca (250 ml) se le añadieron ácido crotonico (10,750 g, 0,125 mol), éter etílico anhidro (125 ml) y trimetilclorosilano (19 ml, 0,150 mol). La mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió piridina (12 ml, 0,150 mol) gota a gota a la mezcla resultante con agitación a la temperatura de 35 °C. Después de que la adición finalizara, la mezcla se calentó hasta la temperatura de 38 °C y se agitó a reflujo durante 3 h. El sólido de color blanco se filtró al vacío. El éter etílico se evaporó a presión atmosférica. El producto resultante se destiló a presión reducida para recoger la fracción a 10 mmHg a una temperatura de 46 °C-48 °C para proporcionar 2-butenato de (E)-trimetilsililo en forma de un líquido incoloro (12,242 g). Rendimiento: 62,0 %.

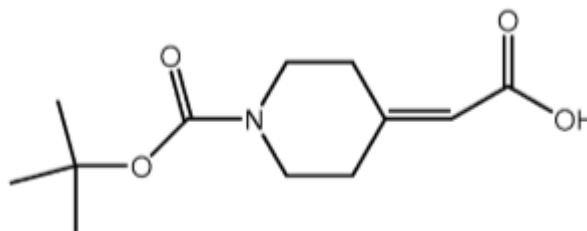
10 A un matraz de reacción de una sola boca (250 ml) se le añadieron 2-butenato de (E)-trimetilsililo (12,242 g, 77,481 mmol), NBS (16,550 g, 92,977 mmol), (PhCO₂)₂ (310 mg) y tetracloruro de carbono (100 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo-agua. La sustancia insoluble se filtró. El residuo se evaporó por rotación y se concentró hasta que no goteó ningún líquido. El concentrado se destiló a presión reducida para recoger la fracción a menos de 9 mm de Hg a la temperatura de 100 °C-102 °C para proporcionar el compuesto objetivo en forma de un líquido transparente incoloro.

20 PREPARACIÓN 10
4-BROMO-2-BUTENOATO DE (E/Z)-TRIMETILSILILO

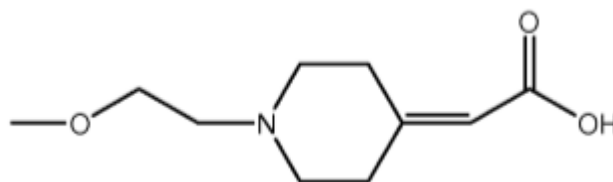
25 El compuesto se preparó de acuerdo con el proceso de la Preparación 9 con ácido 2-butenico como material de partida.

Los compuestos de las Preparaciones 11, 12 y 13 se prepararon de acuerdo con el proceso de preparación desvelado en la patente china N.º CN 200610138377.9.

30 PREPARACIÓN 11
ÁCIDO 2-(1-(TERC-BUTOXICARBONIL)PIPERIDIN-4-ILIDEN)-ACÉTICO



35 PREPARACIÓN 12
ÁCIDO 2-(1-(2-METOXIETIL)-PIPERIDIN-4-ILIDEN)-ACÉTICO

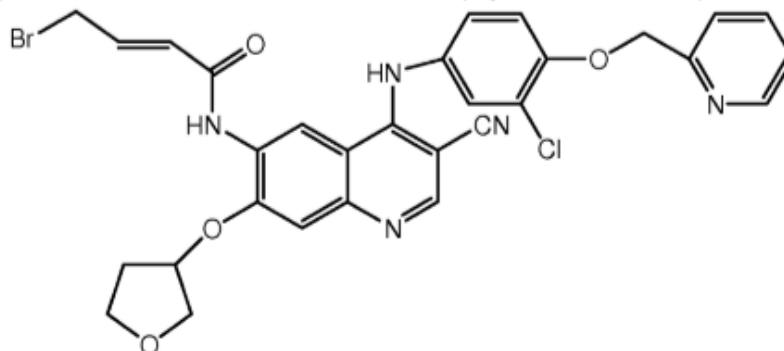


40 PREPARACIÓN 13
ÁCIDO (E)-2-(1-(TERC-BUTOXICARBONIL)PIRROLIN-3-ILIDEN)ACÉTICO

Ejemplo 1

(E)-4-BROMO-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-BUT-2-ENAMIDA

5



a) Después de que se purgara un matraz de reacción de una sola boca (100 ml) con argón durante 5 min, al matraz de reacción se le añadió 4-bromo-2-butenoato de (E)-trimetilsililo (1,363 g, 5,75 mmol). Se añadió DCM (tratado con tamices moleculares) (3 ml) en atmósfera de argón. A la mezcla se le añadieron cloruro de oxalilo (0,55 ml, 6,325 mmol) y una gota de DMF (cromatográficamente puro) con agitación. Se produjeron muchas burbujas. Después de 1 min, las burbujas disminuyeron. La mezcla resultante se agitó continuamente durante 2 h a la temperatura ambiente y después se evaporó por rotación a sequedad.

b) Se disolvió 6-amino-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo (2,44 g, 5 mmol) en THF (redistilado) (36 ml) en atmósfera de argón. La solución se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió DIEA (1,73 ml, 10 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min. El producto evaporado por rotación de a) se disolvió en THF (redistilado) (14 ml). La solución resultante se añadió gota a gota en la solución de reacción. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante la noche en agua. La mezcla resultante se evaporó por rotación a sequedad. Se añadieron acetato de etilo (200 ml) y solución saturada de Na₂CO₃ (150 ml). La solución se agitó durante 10 min a la temperatura ambiente. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo (100 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron. La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y solución saturada de NaCl (200 ml), se secó sobre MgSO₄ durante media hora, se filtró y se evaporó por rotación a sequedad. La sustancia resultante se purificó con cromatografía en columna (eluyente: cloroformo:metanol = 9:1) para proporcionar un sólido de color amarillo (2,381 g). Rendimiento: 75,0 %.

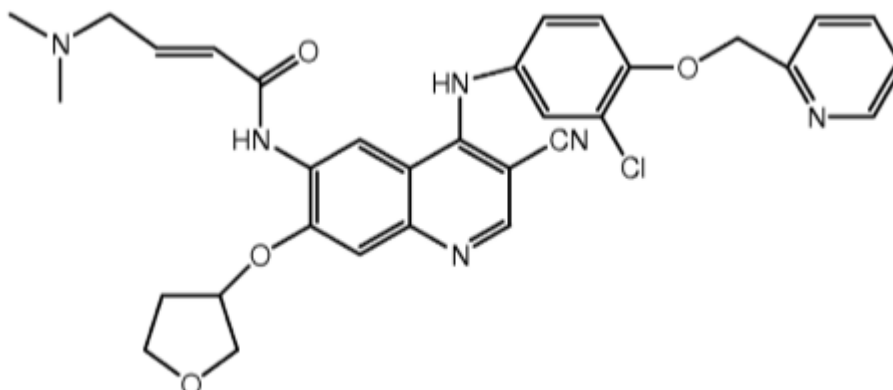
EM (M+1): 634.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,222-2,270 (m, 1H); 2,346-2,476 (m, 1H); 3,431-3,458 (m, 1H); 3,925-3,955 (m, 1H); 4,012-4,247 (m, 4H); 5,158 (a, 1H); 5,281 (d, 2H, J = 4,8); 6,114-6,422 (m, 2H); 6,905-7,198 (m, 3H); 7,535 (a, 1H); 7,648 (d, 1H, J = 6,6); 7,765 (t, 1H, J = 6,8); 8,154 (d, 1H, J = 76,9); 8,485 (s, 1H); 8,596 (d, 2H, J = 3,8); 9,109 (d, 1H, J = 42,4).

Ejemplo 2

35

(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI) QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA



40 Se disolvió (E)-4-bromo-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-

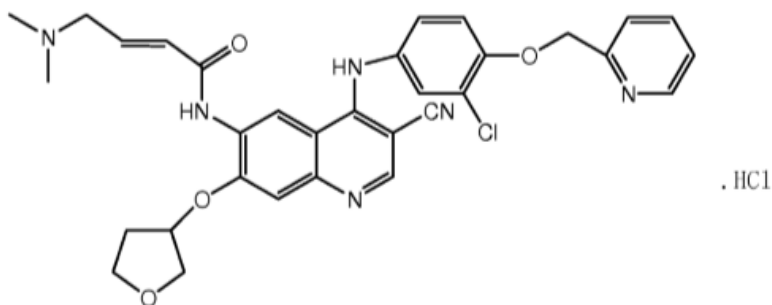
2-butenamida (2,35 g, 3,704 mmol) en DMF (cromatográficamente puro) (40 ml). La solución se enfrió en un baño de agua helada en una atmósfera de argón. A la solución se le añadió NaI (278 mg, 1,852 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla se le añadieron clorhidrato de dimetilamina (604 mg, 7,408 mmol), carbonato de potasio (2,556 g, 18,519 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (59 mg, 0,185 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Después de que la reacción finalizara, la solución de reacción se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (400 ml) para precipitar un sólido de color amarillo. El sólido se extrajo con acetato de etilo tres veces (550 ml en total). Las capas de acetato de etilo se combinaron. La fase orgánica se lavó con agua (300 ml) y solución saturada de NaCl (300 ml), sucesivamente. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ anhidro durante media hora, se filtró y se evaporó por rotación a sequedad. La sustancia resultante se purificó con cromatografía en columna (eluyente: cloroformo:metanol = 9:1) para proporcionar un sólido de color amarillo (1,375 g). Rendimiento: 62,0 %.

EM (M+1): 599.

15 RMN-H¹ (DMSO-d₆, CH₃OH-d₄): δ 2,167-2,219 (m, 1H); 2,354-2,452 (m, 1H); 2,782 (s, 6H); 3,794 (dd, 1H, J₁ = 8,0; J₂ = 14,0); 3,949-4,074 (m, 5H); 5,258 (a, 1H); 5,546 (s, 2H); 6,795-6,914 (m, 2H); 7,387 (d, 1H, J = 8,8); 7,551 (s, 1H); 7,674 (s, 1H); 7,845 (t, 1H, J = 6,4); 8,000 (d, 1H, J = 7,8); 8,406 (t, 1H, J = 7,6); 8,851 (d, 1H, J = 5,2); 9,043 (s, 1H); 9,231 (s, 1H).

20 Ejemplo 3

CLORHIDRATO DE (E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA



25 Se disolvió (E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-2-butenamida en metanol redestilado (10 ml). Una solución de HCl en éter etílico (5 ml, 1,8 N) se añadió gota a gota a la solución resultante con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 10 min y se evaporó por rotación a sequedad. La sustancia resultante se recrystalizó con una solución mixta de metanol anhidro y ácido clorhídrico (2 N) para proporcionar un cristal de (E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-2-butenamida en forma de clorhidrato (1,163 g).

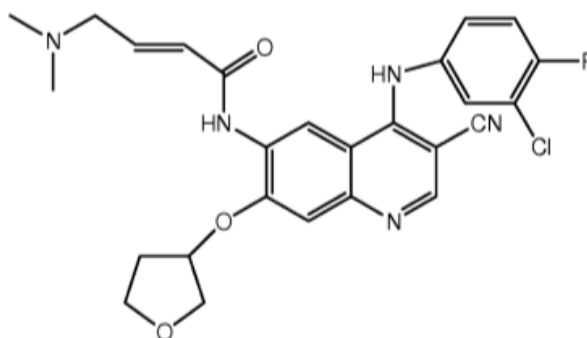
35 EM (M+1): 599.

Los compuestos de los Ejemplos 4-21 se prepararon de acuerdo con el proceso para preparar el compuesto del Ejemplo 2.

40 Ejemplo 4

(E)-N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

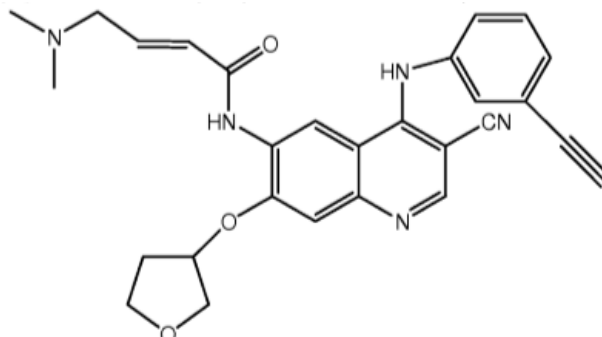
EM (M+1): 510



Ejemplo 5

(E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

5



EM (M+1): 482

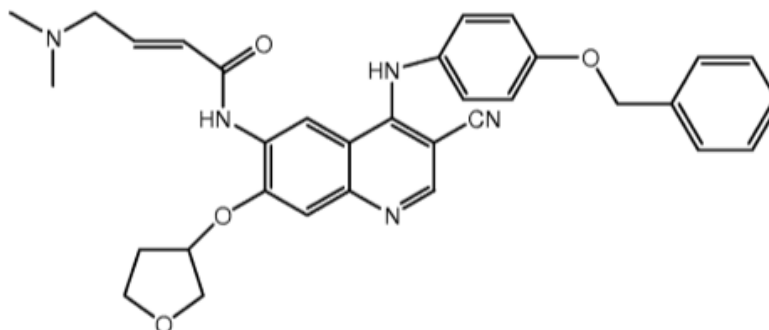
10 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,173-2,218 (m, 1H); 2,405-2,468 (m, 1H); 2,746 (s, 3H); 2,755 (s, 3H); 3,774-3,831 (m, 1H); 3,956-4,103 (m, 5H); 4,315 (s, 1H); 5,270 (a, 1H); 6,826-6,968 (m, 2H); 7,500 (s, 3H); 7,559 (s, 1H); 7,768 (s, 1H); 9,074 (s, 1H); 9,219 (s, 1H); 10,037 (s, 1H); 11,340 (a, 2H).

15 **Ejemplo 6**

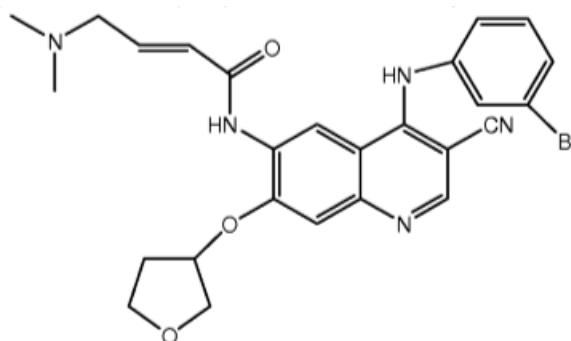
(E)-N-(4-(4-(BENCILOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

EM (M+1): 564

20

**Ejemplo 7**

25 (E)-N-(4-(3-BROMOFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA



30 EM (M+1): 536

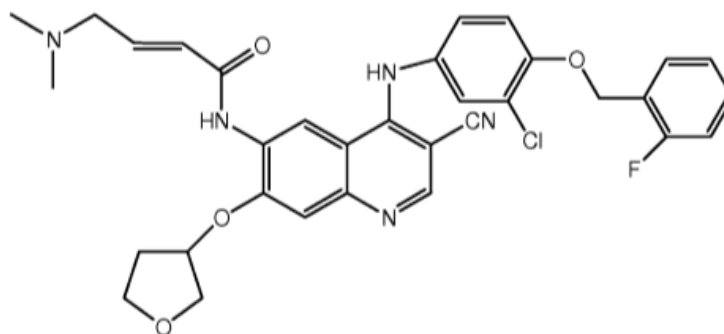
El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,157-2,216 (m, 1H); 2,385-2,456 (m, 1H); 2,741 (s, 3H); 2,753 (s, 3H); 3,803 (dd, 1H, $J_1 = 8,0$, $J_2 = 13,6$); 3,939-4,103 (m, 5H); 5,266 (a, 1H); 6,826-6,968 (m, 2H); 7,431-7,466 (m, 2H); 7,587-7,608 (m, 1H); 7,718 (s, 1H); 7,786 (s, 1H); 9,110 (s, 1H); 9,222 (s, 1H); 10,052 (s, 1H); 11,345 (a, 2H).

5

Ejemplo 8

(E)-N-(4-(4-(2-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

10

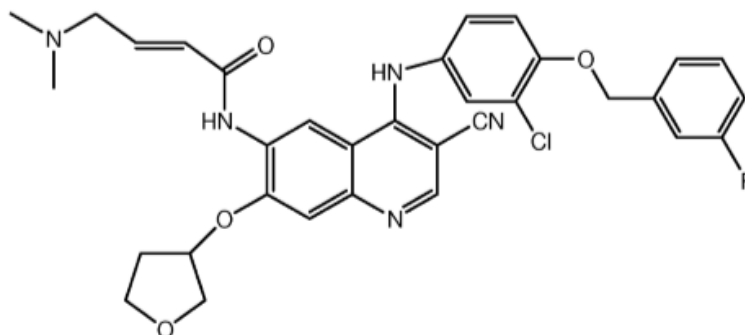


EM (M+1): 616

15 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,148-2,211 (m, 1H); 2,380-2,452 (m, 1H); 2,744 (s, 3H); 2,755 (s, 3H); 3,803 (dd, 1H, $J_1 = 8,0$, $J_2 = 13,6$); 3,943-4,098 (m, 5H); 5,256 (a, 1H); 5,310 (s, 2H); 6,816-6,971 (m, 2H); 7,258-7,321 (m, 2H); 7,417-7,473 (m, 3H); 7,607-7,652 (m, 2H); 7,750 (s, 1H); 9,082 (s, 1H); 9,203 (s, 1H); 10,056 (s, 1H); 11,312 (a, 2H).

20 **Ejemplo 9**

(E)-N-(4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA



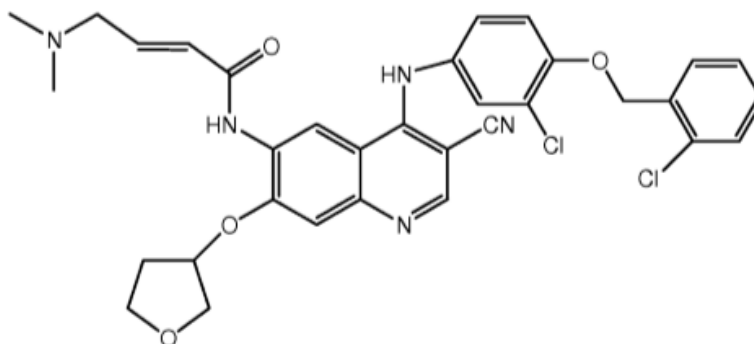
25

EM (M+1): 616

30 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (CDCl₃, CH₃OH- d_4): δ 2,168-2,202 (m, 1H); 2,425-2,482 (m, 1H); 2,747 (s, 3H); 2,750 (s, 3H); 3,798-3,835 (m, 1H); 3,960-4,121 (m, 5H); 5,250 (a, 1H); 5,325 (s, 2H); 6,834-6,967 (m, 2H); 7,174-7,219 (m, 1H); 7,311-7,361 (m, 2H); 7,461 (c, 2H, $J = 7,2$); 7,674 (s, 1H); 7,822 (s, 1H); 9,090 (s, 1H); 9,212 (s, 1H); 10,085 (s, 1H); 11,387 (s, 1H); 11,441 (s, 1H).

35 **Ejemplo 10**

(E)-N-(4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

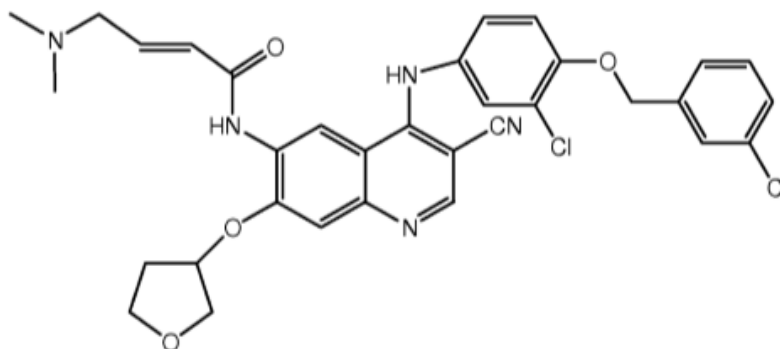


EM (M+1): 632

- 5 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,148-2,213 (m, 1H); 2,399-2,452 (m, 1H); 2,746 (s, 3H); 2,757 (s, 3H); 3,804 (dd, 1H, $J_1 = 8,0$, $J_2 = 13,6$); 3,955-4,097 (m, 5H); 5,262 (a, 1H); 5,327 (s, 2H); 6,816-6,968 (m, 2H); 7,394-7,465 (m, 3H); 7,545-7,568 (m, 1H); 7,664-7,686 (m, 2H); 7,741 (s, 1H); 9,078 (s, 1H); 9,205 (s, 1H); 10,054 (s, 1H); 11,316 (a, 2H).

10 Ejemplo 11

(E)-N-(4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA



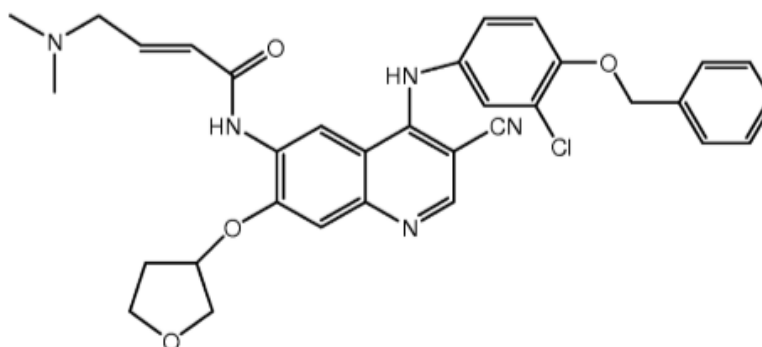
15

EM (M+1): 632

- 20 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,150-2,211 (m, 1H); 2,385-2,454 (m, 1H); 2,743 (s, 3H); 2,751 (s, 3H); 3,801 (dd, 1H, $J_1 = 8,0$, $J_2 = 13,2$); 3,954-4,097 (m, 5H); 5,249 (a, 1H); 5,314 (s, 2H); 6,824-6,977 (m, 2H); 7,347 (d, 1H, $J = 8,8$); 7,426-7,473 (m, 4H); 7,568 (s, 1H); 7,668 (d, 1H, $J = 2,4$); 7,790 (s, 1H); 9,080 (s, 1H); 9,203 (s, 1H); 10,066 (s, 1H); 11,334 (s, 1H); 11,413 (a, 1H).

25 Ejemplo 12

(E)-N-(4-(4-(BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA



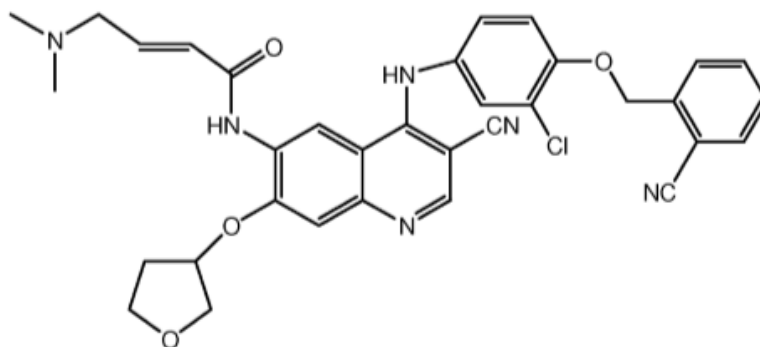
30

EM (M+1): 598

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,152-2,214 (m, 1H); 2,382-5,452 (m, 1H); 2,741 (s, 3H); 2,752 (s, 3H); 3,801 (dd, 1H, $J_1 = 7,6$, $J_2 = 13,6$); 3,936-4,091 (m, 5H); 5,254 (a, 1H); 5,282 (s, 2H); 6,818-6,975 (m, 2H); 7,345-7,379 (m, 2H); 7,408-7,446 (m, 3H); 7,495-7,513 (m, 2H); 7,642 (d, 1H, $J = 2,4$); 7,778 (s, 1H); 9,055 (s, 1H); 9,195 (s, 1H); 10,028 (s, 1H); 11,292 (s, 1H); 11,418 (a, 1H).

Ejemplo 13

(E)-N-(4-(4-(2-CIANO BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

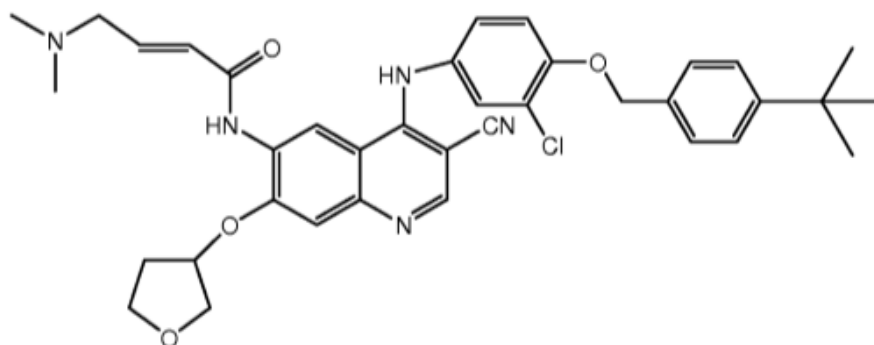


EM (M+1): 623

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,150-2,211 (m, 1H); 2,374-2,443 (m, 1H); 2,749 (s, 3H); 2,759 (s, 3H); 3,805 (dd, 1H, $J_1 = 7,6$, $J_2 = 13,2$); 3,938-4,089 (m, 5H); 5,271 (a, 1H); 5,420 (s, 2H); 6,802-6,955 (m, 2H); 7,433 (s, 2H); 7,601-7,678 (m, 3H); 7,790 (s, 1H); 7,800 (s, 1H); 7,953 (d, 1H, $J = 8,0$); 9,024 (s, 1H); 9,178 (s, 1H); 9,987 (s, 1H); 11,166 (a, 2H).

Ejemplo 14

(E)-N-(4-(4-(4-TERC-BUTILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

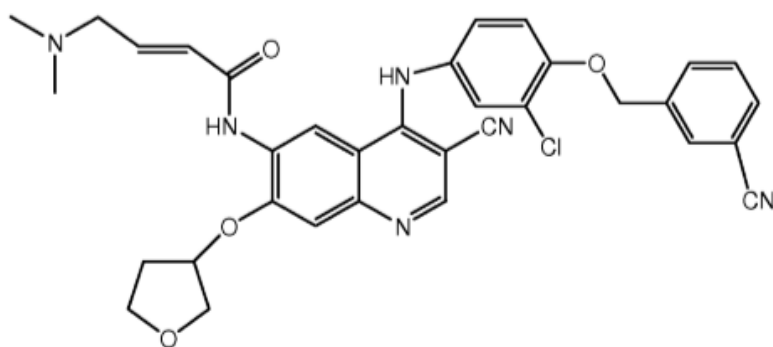


EM (M+1): 654

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 1,268 (s, 9H); 2,121-2,181 (m, 1H); 2,353-2,422 (m, 1H); 2,713 (s, 3H); 2,724 (s, 3H); 3,771 (dd, 1H, $J_1 = 8,0$, $J_2 = 13,6$); 3,913-4,067 (m, 5H); 5,198 (s, 2H); 5,271 (a, 1H); 6,787-6,938 (m, 2H); 7,327-7,432 (s, 6H); 7,619 (d, 1H, $J = 2,8$); 7,725 (s, 1H); 9,057 (s, 1H); 9,175 (s, 1H); 10,036 (s, 1H); 11,309 (a, 2H).

Ejemplo 15

(E)-N-(4-(4-(3-CIANO BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA



G

EM (M+1): 623

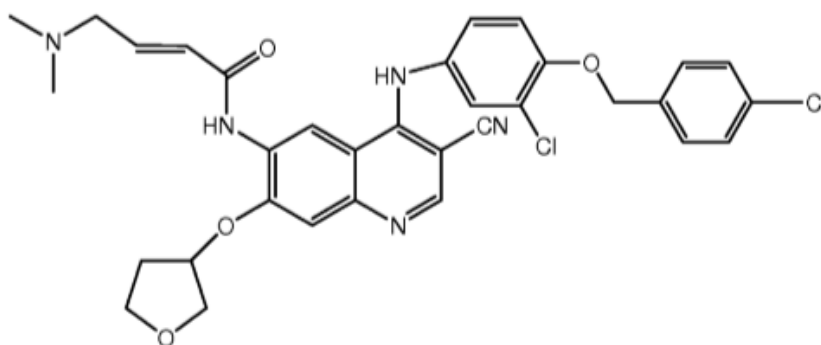
5 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,150-2,197 (m, 1H); 2,380-2,451 (m, 1H); 2,748 (s, 3H); 2,758 (s, 3H); 3,803 (dd, 1H, $J_1 = 8,0$, $J_2 = 13,6$); 3,957-4,098 (m, 5H); 5,259 (a, 1H); 5,365 (s, 2H); 6,821-6,968 (m, 2H); 7,360 (d, 1H, $J = 8,8$); 7,440 (d, 1H, $J = 8,8$); 7,641-7,673 (m, 2H); 7,744 (a, 1H); 7,840 (s, 1H); 7,859 (s, 1H); 7,939 (s, 1H); 9,070 (s, 1H); 9,201 (s, 1H); 10,062 (s, 1H); 11,317 (a, 2H).

10

Ejemplo 16

(E)-N-(4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

15



EM (M+1): 632

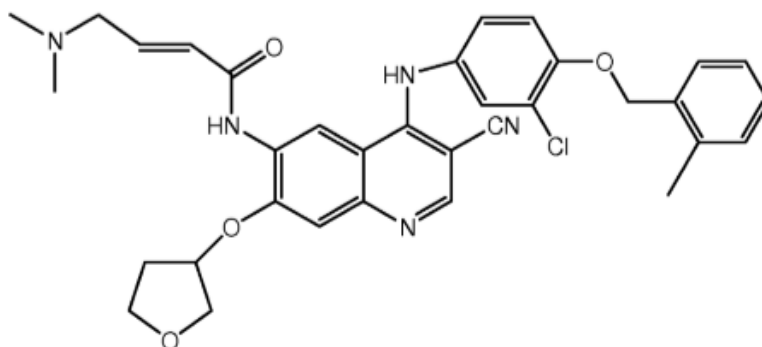
20 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,147-2,209 (m, 1H); 2,381-2,452 (m, 1H); 2,742 (s, 3H); 2,753 (s, 3H); 3,801 (dd, 1H, $J_1 = 8,0$, $J_2 = 13,6$); 3,942-4,096 (m, 5H); 5,253 (a, 1H); 5,290 (s, 2H); 6,818-6,972 (m, 2H); 7,345 (d, 1H, $J = 8,8$); 7,429 (dd, 1H, $J_1 = 2,4$, $J_2 = 8,8$); 7,512 (dd, 1H, $J_1 = 8,4$, $J_2 = 14,8$); 7,655 (d, 1H, $J = 2,4$); 7,763 (s, 1H); 9,074 (s, 1H); 9,198 (s, 1H); 10,059 (s, 1H); 11,305 (s, 1H); 11,360 (a, 1H).

25

Ejemplo 17

(E)-N-(4-(4-(2-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

30

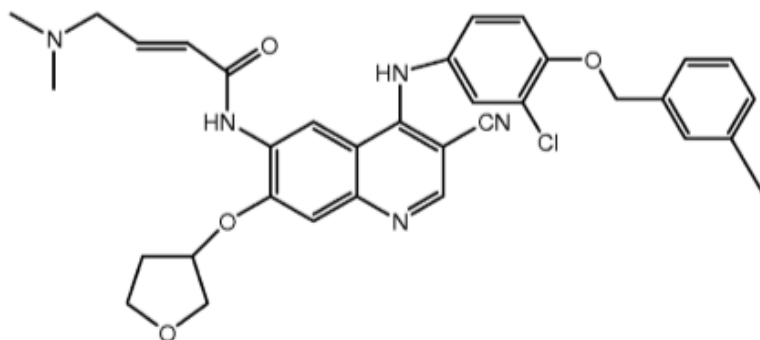


EM (M+1): 612

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,164-2,195 (m, 1H); 2,368 (s, 3H); 2,403-2,454 (m, 1H); 2,744 (s, 6H); 3,774-3,809 (m, 1H); 3,955-4,097 (m, 5H); 5,260 (s, 3H); 6,824-6,975 (m, 2H); 7,236-7,283 (m, 3H); 7,413-7,498 (m, 3H); 7,651 (s, 1H); 7,780 (s, 1H); 9,082 (s, 1H); 9,208 (s, 1H); 10,069 (s, 1H); 11,348 (a, 2H).

Ejemplo 18

- 10 (E)-N-(4-(4-(3-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 612

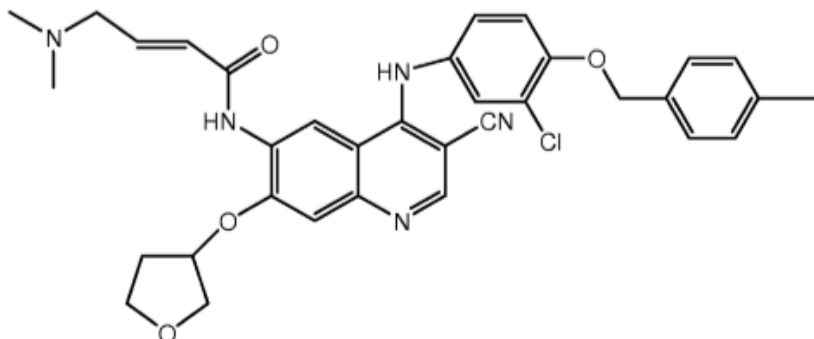


15

Ejemplo 19

- 20 (E)-N-(4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

20



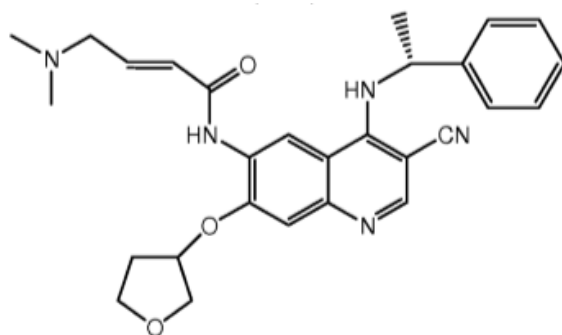
EM (M+1): 612

- 25 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN-¹H (DMSO-d₆): 2,148-2,194 (m, 1H); 2,325 (s, 3H); 2,396-2,448 (m, 1H); 2,743 (s, 3H); 2,754 (s, 3H); 3,801 (dd, 1H, J₁ = 8,0, J₂ = 13,6); 3,953-4,094 (m, 5H); 5,221 (s, 2H); 5,256 (a, 1H); 6,815-6,968 (m, 2H); 7,220 (s, 1H); 7,239 (s, 1H); 7,331-7,423 (m, 4H); 7,632 (d, 1H, J = 2,4); 7,739 (s, 1H); 9,059 (s, 1H); 9,190 (s, 1H); 10,049 (s, 1H); 11,259 (a, 1H); 11,335 (a, 1H).

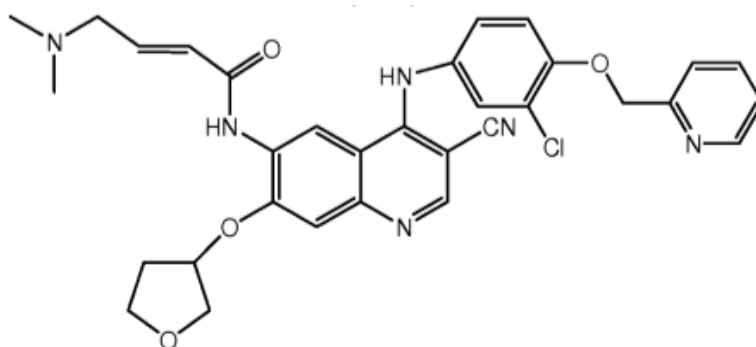
30

Ejemplo 20

- 35 (E)-N-(3-CIANO-4-((R)-1-FENIL AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 486

**Ejemplo 21**

- 5 (E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 599

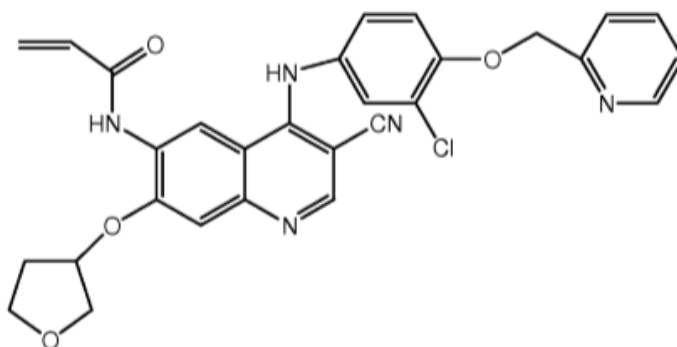


10

Ejemplo 22

- 15 N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)ACRILAMIDA

15



20

25

A un matraz de reacción se le añadieron 6-amino-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo (100 mg, 0,205 mmol), piridina (0,3 ml), DMAP (20 mg) y THF (10 ml). La mezcla se enfrió a la temperatura de 0 °C. Se añadió a la mezcla cloruro de acrilóilo (20 mg, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a la temperatura de 0 °C. Después, la mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Después de que la reacción finalizara, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó por rotación a sequedad para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con carbonato de sodio saturado, una vez, solución de ácido acético (10 %) una vez y solución salina saturada una vez, sucesivamente. La solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó por rotación a sequedad para proporcionar un producto en bruto. El producto se purificó con cromatografía de capa fina.

EM (M+1): 542.

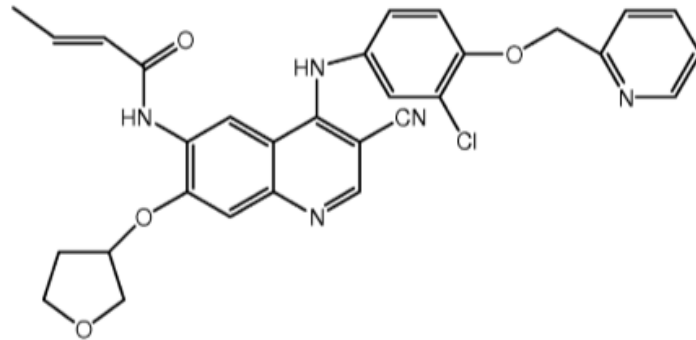
30

Los compuestos de los Ejemplos 23-28 se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 22.

Ejemplo 23

(E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 556

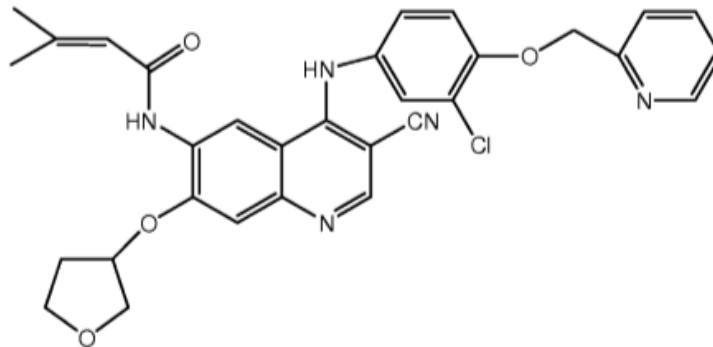
5



Ejemplo24

N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-3-METILBUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 570

10

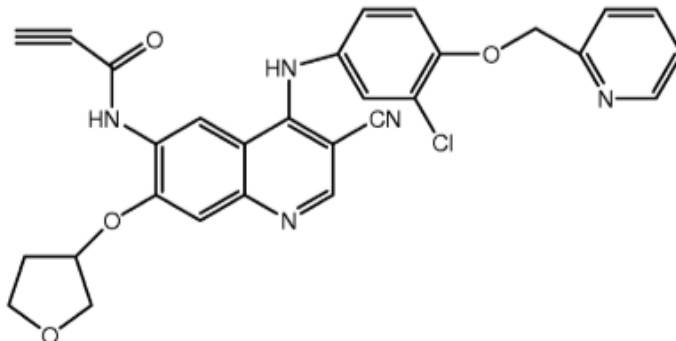


15

Ejemplo 25

N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)PROPIOLAMIDA
EM (M+1): 540

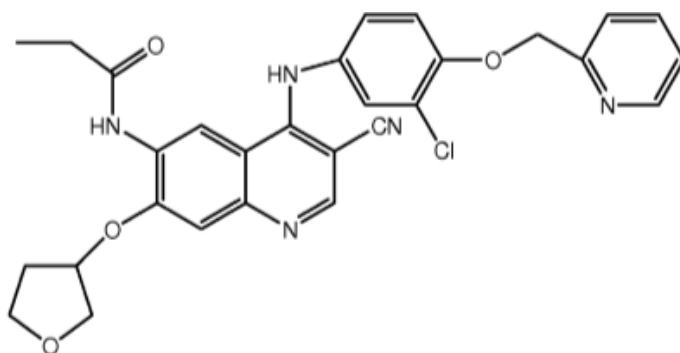
20



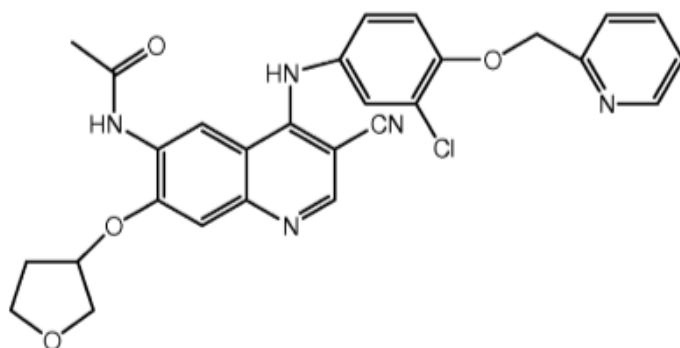
Ejemplo 26

N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)PROPIOLAMIDA
EM (M+1): 544

30

**Ejemplo 27**

- 5 N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)ACETAMIDA



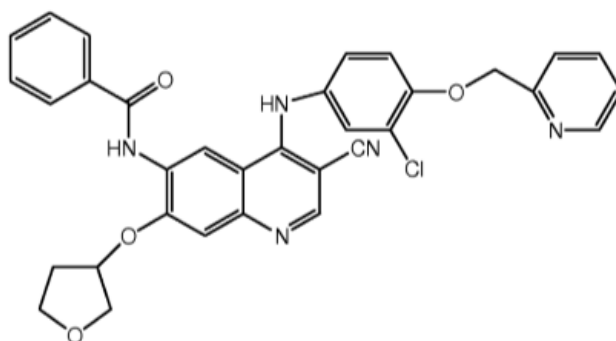
- 10 EM (M+1): 530

RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,181 (a, 4H), δ 2,326-2,393 (m, 1H); 3,805 (dd, 1H, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 12,8$); 3,955 (dd, 1H, $J_1 = 7,6$, $J_2 = 14,4$); 4,017-4,058 (m, 2H); 5,279 (a, 1H); 5,319 (s, 2H); 7,303 (s, 1H); 7,375-7,444 (m, 2H); 7,521 (s, 1H); 7,593 (d, 1H, $J = 8,4$); 7,893 (t, 1H, $J = 8,0$); 8,617 (s, 1H); 8,752 (s, 1H); 8,967 (s, 1H); 9,442 (s, 1H).

15

Ejemplo 28

- 20 N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)BENZAMIDA



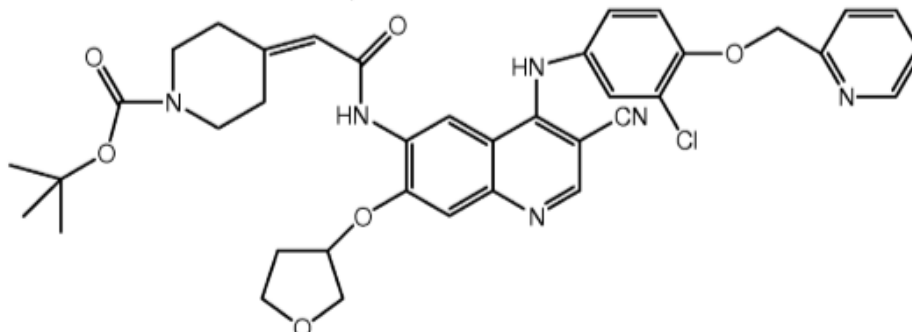
- EM (M+1): 592

- 25 RMN- H^1 (DMSO- d_6): 2,087-2,132 (m, 1H); 2,287-2,376 (m, 1H); 3,769-3,820 (m, 1H); 3,859-3,948 (m, 2H); 4,019 (dd, 1H, $J_1 = 4,4$; $J_2 = 10,0$); 5,298 (s, 2H); 5,348 (a, 1H); 7,234-7,267 (m, 2H); 7,360-7,390 (m, 1H); 7,438 (s, 1H); 7,449 (s, 1H); 7,556-7,650 (m, 4H); 7,877 (t, 1H, $J = 8,0$); 7,889 (d, 2H, $J = 7,2$); 8,324 (s, 1H); 8,527 (s, 1H); 8,603 (d, 1H, $J = 4,4$); 8,821 (s, 1H); 9,757 (s, 1H); 9,808 (s, 1H).

Ejemplo 29

4-(2-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL-AMINO)-2-OXOETILIDEN)PIPERIDINA-1 CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

5



A un matraz de reacción de una sola boca (100 ml) se le añadieron ácido 2-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidin-4-iliden)acético (1 g) y THF anhidro (20 ml). La mezcla se agitó para disolver y se enfrió a la temperatura de -5 °C. A la mezcla se le añadieron clorofornato de isobutilo (0,6 ml) y N-metilmorfina (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 min. Se disolvió 6-amino-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-3-carbonitrilo (2 g, 4,1 mmol) en piridina anhidra (20 ml). La solución resultante se añadió al matraz de reacción en un baño de hielo-agua. Después de que la reacción finalizara, el disolvente se evaporó por rotación a sequedad. Al residuo se le añadieron cloroformo y agua. La solución se dejó reposar para la separación. La capa de cloroformo se lavó una vez con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó por rotación a sequedad para proporcionar un producto en bruto. El producto se recrystalizó con etanol.

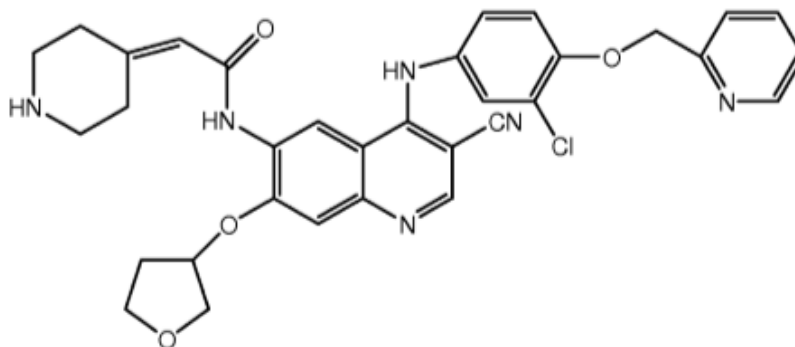
10

15

EM (M+1): 711.

Ejemplo 30

N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA



25

El producto del Ejemplo 29 (100 mg) se disolvió en solución de TFA al 20 %/DCM (20 ml). La solución se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después el disolvente se evaporó por rotación a sequedad. El residuo se disolvió en cloroformo. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio saturado una vez y solución salina una vez, sucesivamente. La sustancia resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después el disolvente se evaporó por rotación-a sequedad para proporcionar el compuesto objetivo.

30

EM (M+1): 611.

35

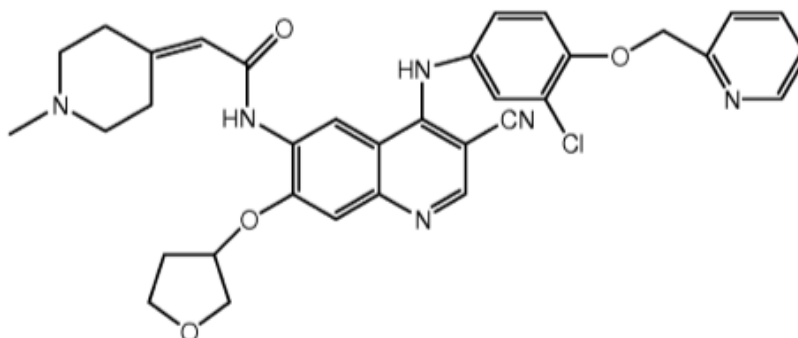
El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN-¹H¹ (DMSO-d₆): δ 2,168-2,209 (m, 1H); 2,408-2,451 (m, 1H); 2,576 (sa, 2H); 3,133 (sa, 2H); 3,211 (s, 2H); 3,259 (s, 2H); 3,805-3,830 (m, 1H); 3,939-4,114 (m, 5H); 5,258 (a, 1H); 5,497 (s, 2H); 6,374 (s, 1H); 7,401 (d, 2H, J = 8,4); 7,401 (d, 1H, J = 8,4); 7,464 (d, 1H, J = 8,4); 7,678 (a, 1H); 7,705 (s, 1H); 7,783-7,852 (m, 2H); 8,173-8,214 (m, 1H); 8,785 (s, 1H); 9,090 (s, 1H); 9,213 (s, 1H); 9,468 (a, 1H); 9,710 (s, 1H); 11,342 (a, 2H).

40

Ejemplo 31

N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-

IL)-2-(1-METILPIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA



5 A un matraz de reacción de una sola boca (50 ml) se le añadió el producto del Ejemplo 30 (20 mg). El producto se disolvió en acetonitrilo (10 ml). A la solución resultante se le añadieron polvos de carbonato de potasio anhidro (20 mg) y yoduro de metilo (5 mg). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente. Después de que la reacción finalizara, la sustancia resultante se filtró. El filtrado se evaporó por rotación a sequedad para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó con cromatografía en capa fina (disolvente de desarrollo: cloroformo:metanol = 92:8).

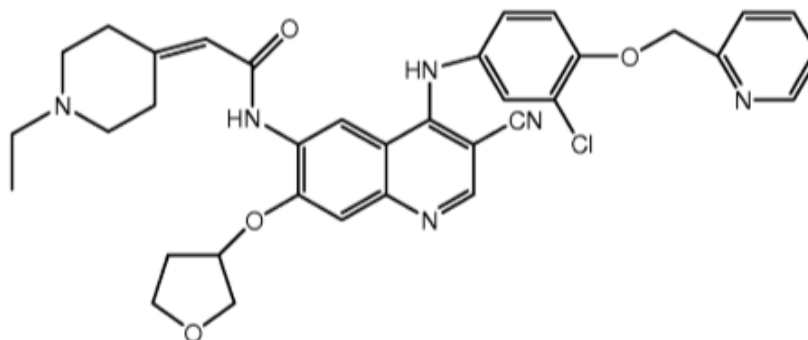
EM (M+1): 625.

Los compuestos de los Ejemplos 32-37 se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 31.

Ejemplo 32

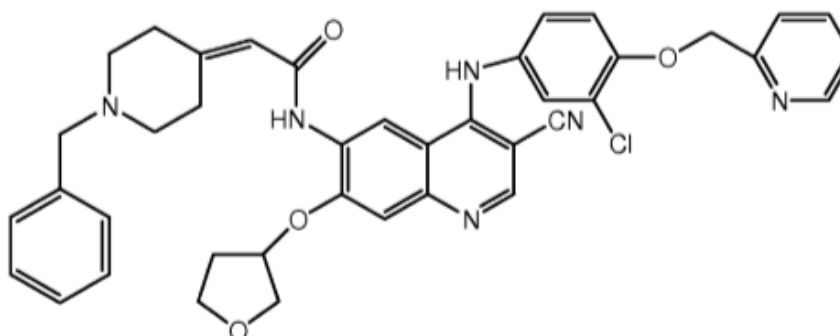
N-(4-(3-CLORO-4-FENILAMINO (PIRIDIN-2-IL-METOXI))-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(1-ETH ILPIPERIDIN-4-ILIDENO)ACETAMIDA

EM (M+1): 639

**Ejemplo 33**

2-(1-BENCILPIPERIDIN-4-ILIDEN)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)ACETAMIDA

EM (M+1): 701

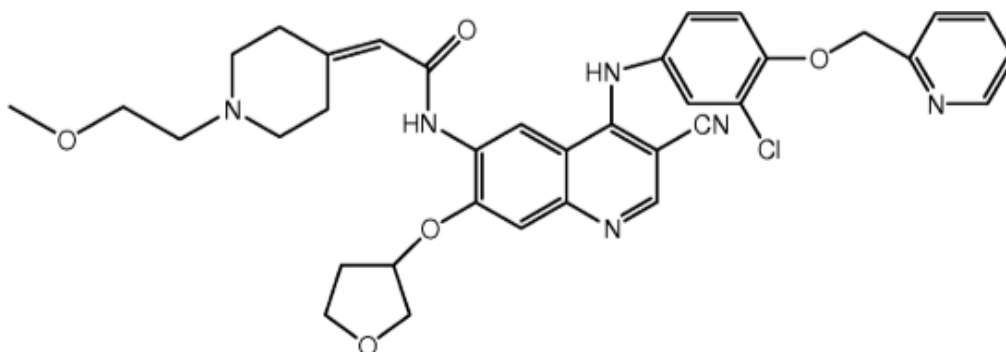


Ejemplo 34

N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(1-(2-METOXIETIL)PIPERIDIN-1-ILIDEN)ACETAMIDA

5

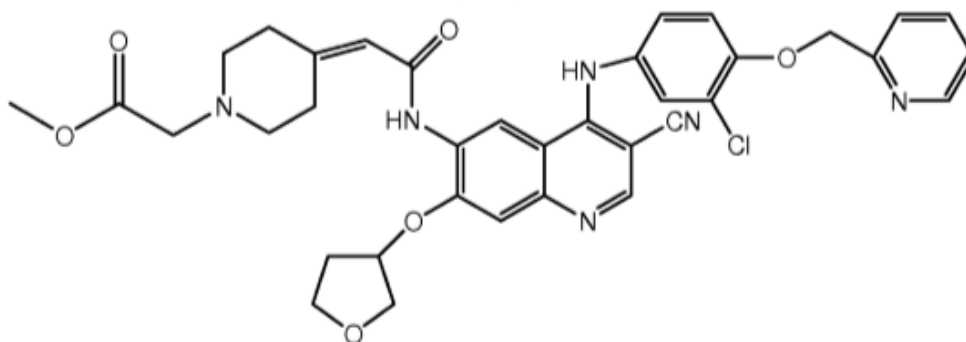
EM (M+1): 669

**Ejemplo 35**

2-(4-(2-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL-AMINO)-2-OXOETILIDEN)PIPERIDIN-1-IL)ACETATO DE METILO

10

EM (M+1): 683



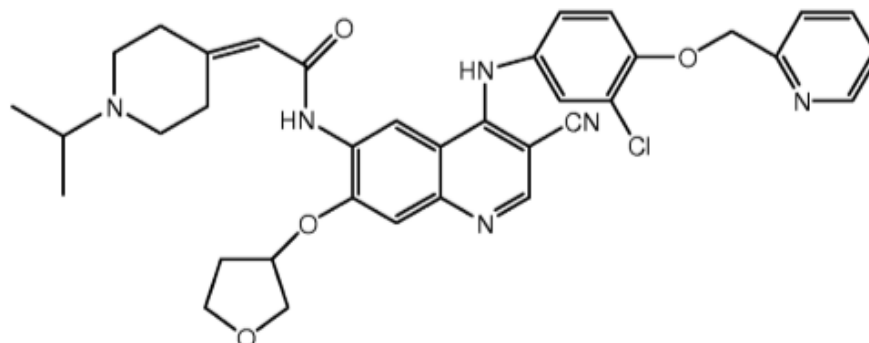
15

Ejemplo 36

N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA

20

EM (M+1): 653



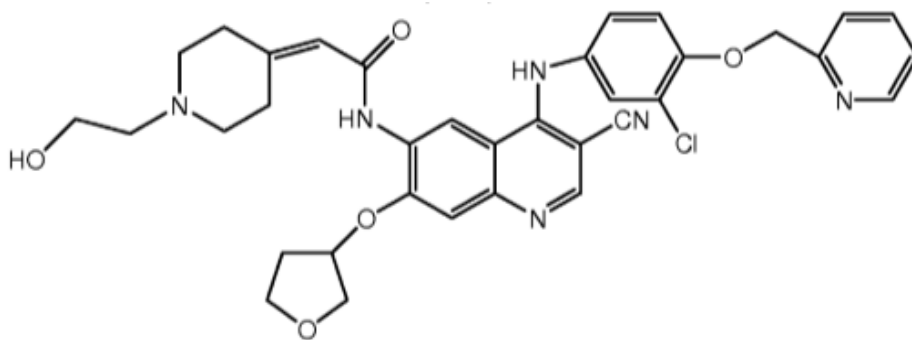
25

Ejemplo 37

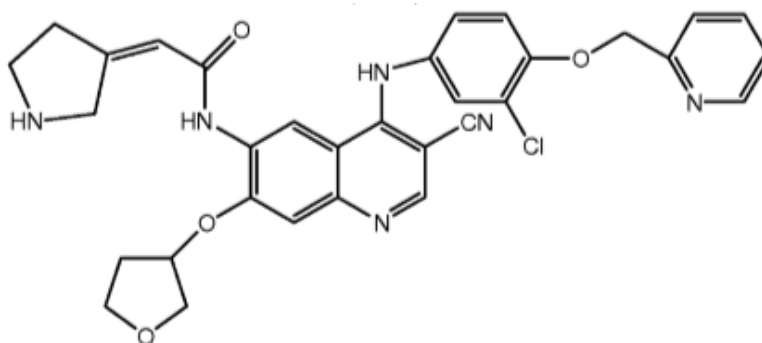
N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(1-(2-HIDROXIETIL)PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA

30

EM (M+1): 655

**Ejemplo 38**

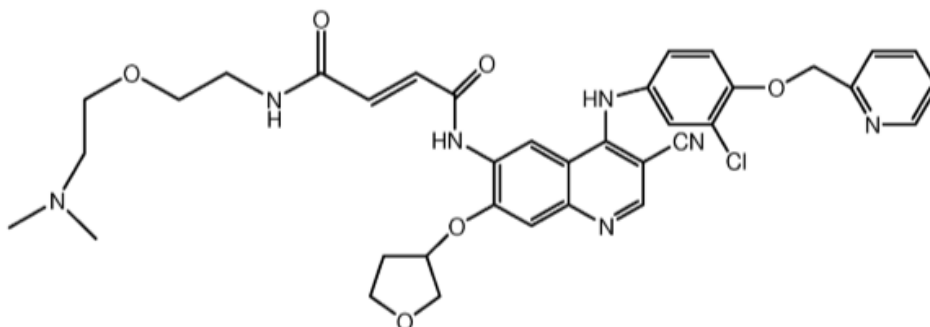
- 5 (E/Z)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIRROLIDIN-3-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 597



- 10 De acuerdo con el proceso de los Ejemplos 29 y 30, el compuesto objetivo se preparó mediante el reemplazo del ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iliden)acético por el ácido (E/Z)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolin-3-iliden)acético.

Ejemplo 39

- 15 N¹-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-N⁴-(2-(2-(DIMETILAMINO)ETOXI)ETIL)FUMARAMIDA



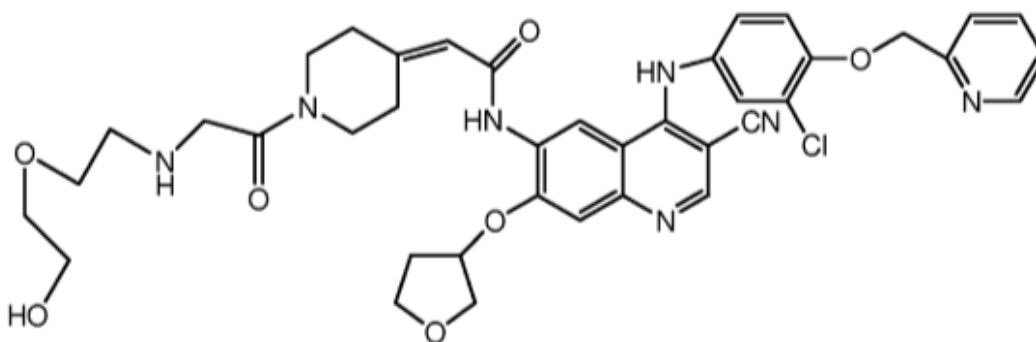
- 20 A un matraz de reacción de una sola boca (50 ml) se le añadieron 6-amino-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolina-3-carbonitrilo (20 mg, 0,041 mmol), ácido maleico (4 mg), piridina (0,1 ml) y THF (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente. Después de que la reacción finalizara, el disolvente se evaporó por rotación a sequedad. El residuo se purificó con cromatografía en capa fina (disolvente de desarrollo: cloroformo:metanol:ácido acético = 450:50:2). El producto puro resultante se disolvió en THF anhidro. Se añadió aminoetoxietanol a la solución resultante. La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió DCC (8 mg) en THF anhidro (5 ml). La solución resultante se añadió gota a gota en el matraz de reacción con agitación continua. Después de que la reacción finalizara, el disolvente se evaporó por rotación a sequedad para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en piridina (5 ml), se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (7 mg) en la solución resultante. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente. Después de que la reacción
- 25
- 30

finalizara, el disolvente se evaporó por rotación a sequedad. El producto en bruto resultante se disolvió en cloroformo. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio saturado una vez, HCl (1 N) una vez y solución salina saturada una vez, sucesivamente. La sustancia resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó por rotación a sequedad para proporcionar un producto. El producto resultante anterior se disolvió en piridina (10 ml). Se añadió dimetilamina en la solución. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente. Después de que la reacción finalizara, el disolvente se evaporó por rotación a sequedad. La sustancia resultante se purificó con cromatografía en capa fina (disolvente de desarrollo: cloroformo:metanol = 9:1) para proporcionar el compuesto objetivo.

10 EM (M+1): 700

Ejemplo 40

15 N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(1-(2-(2-(2-HIDROXIETOXI)ETILAMINO)ACETIL)PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA

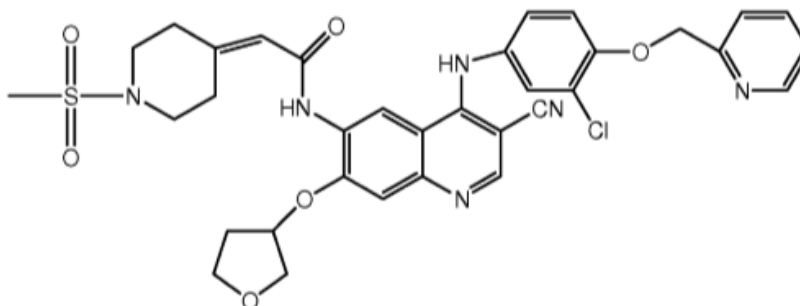


20 A un matraz de reacción de una sola boca (50 ml) se le añadieron N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida (20 mg, 0,041 mmol) y THF anhidro (10 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron cloruro de cloroacetilo (4,5 mg) y trietilamina anhidro (0,02 ml) a la solución. La mezcla resultante se agitó continuamente. Después de que la reacción finalizara, el disolvente se evaporó por rotación a sequedad. El residuo se disolvió en cloroformo. La solución se lavó con agua tres veces y con solución salina saturada una vez. La solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó por rotación a sequedad. El producto en bruto anterior resultante se disolvió en acetonitrilo (10 ml). A la solución se le añadieron aminoetoxietanol (4 mg) y trietilamina (0,2 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente. Después de que la reacción finalizara, el disolvente se evaporó por rotación a sequedad. La sustancia resultante se purificó con cromatografía en capa fina (disolvente de desarrollo: cloroformo metanol = 9:1).

30 EM (M+1): 756.

Ejemplo 41

35 N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(1-(2-(2-(2-HIDROXIETOXI)ETILAMINO)ACETIL)PIPERIDIN-4-ILIDE)ACETAMIDA



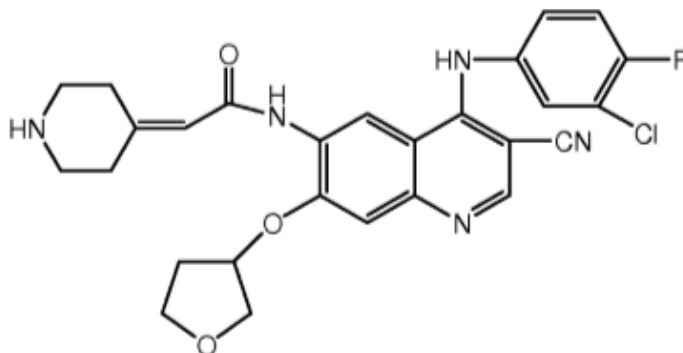
40 De acuerdo con el proceso del Ejemplo 22, el compuesto se preparó mediante el reemplazo del cloruro de acrililo con cloruro de metilsulfonilo.

EM (M+1): 689.

Los compuestos de los Ejemplos 42 a 132 se prepararon de acuerdo con los procesos de los Ejemplos 29 y 30.

Ejemplo 42

- 5 N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA



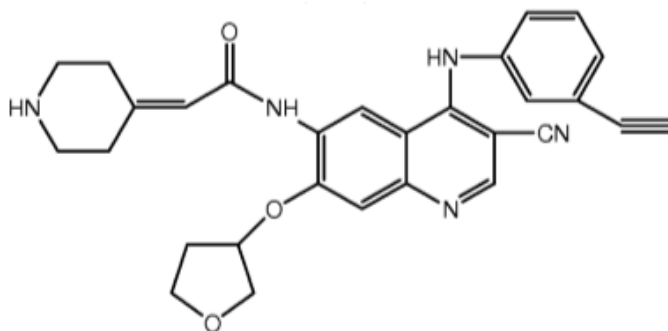
- 10 EM (M+1): 522

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,143-2,214 (m, 1H); δ 2,372-2,443 (m, 1H); 2,561 (sa, 2H); 3,123 (sa, 2H); 3,169-3,240 (m, 4H); 3,803 (dd, 1H, $J_1 = 8,0$, $J_2 = 13,6$); 3,927-4,099 (m, 5H); 5,258 (a, 1H); 6,357 (s, 1H); 7,507 (a, 1H); 7,567 (t, 1H, $J = 9,0$); 7,744-7,794 (m, 2H); 9,069 (s, 1H); 9,170 (s, 1H); 9,409 (a, 2 H); 9,651 (s, 1H); 11,248 (s, 1H).

15

Ejemplo 43

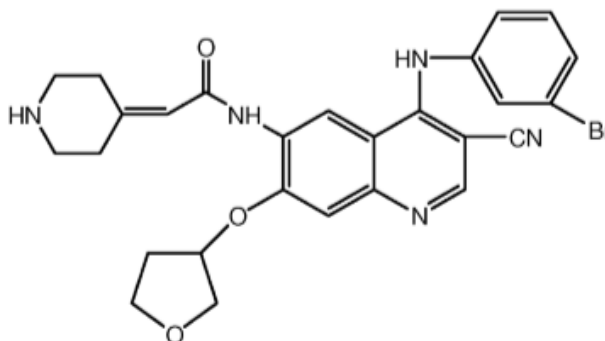
- 20 N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 494



- 25 **Ejemplo 44**

- N-(4-(3-BROMOFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 548

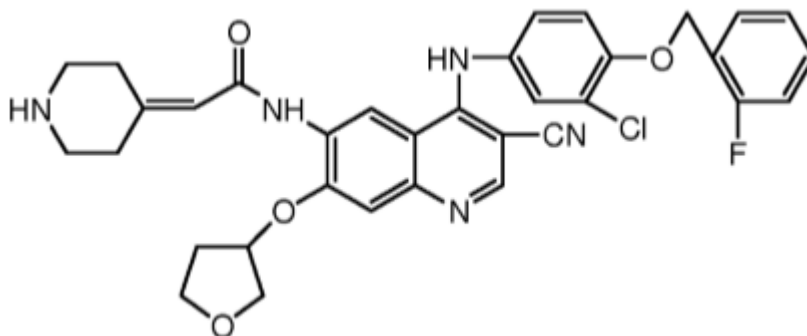
30



Ejemplo 45

N-(4-(4-(2-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 628

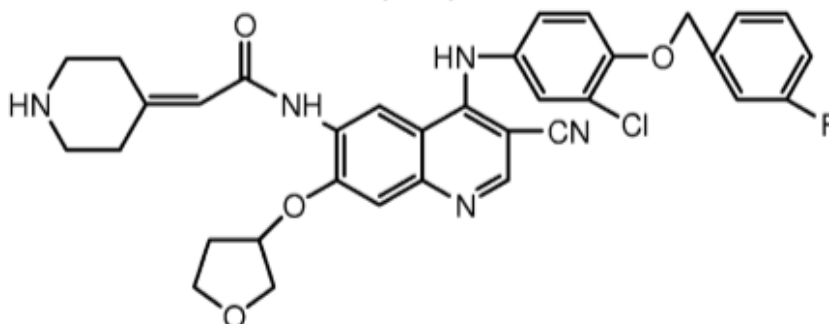
5



Ejemplo 46

N-(4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 628

10

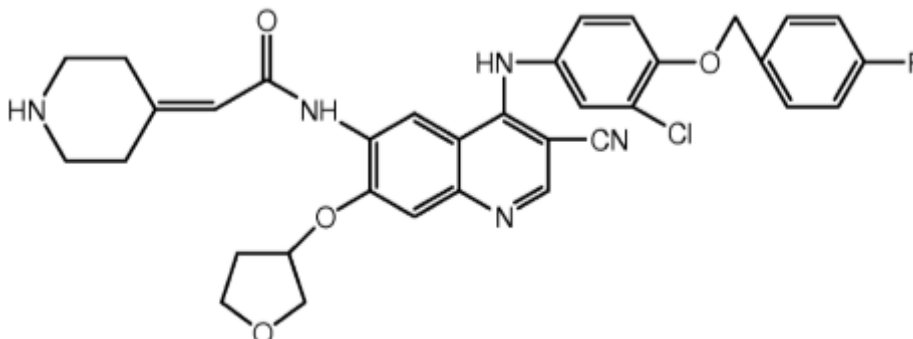


15

Ejemplo 47

N-(4-(4-(4-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 628

20

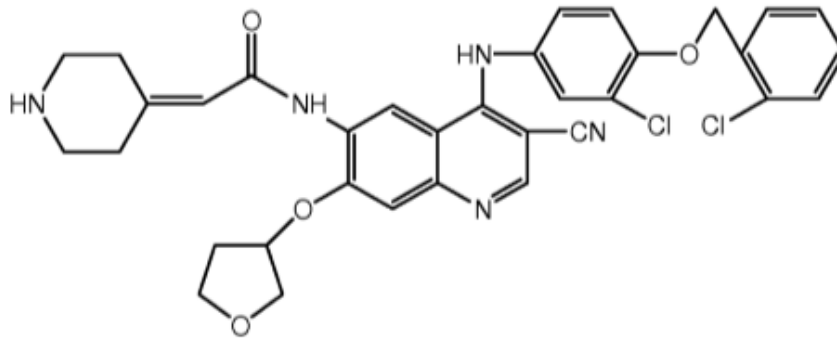


25

Ejemplo 48

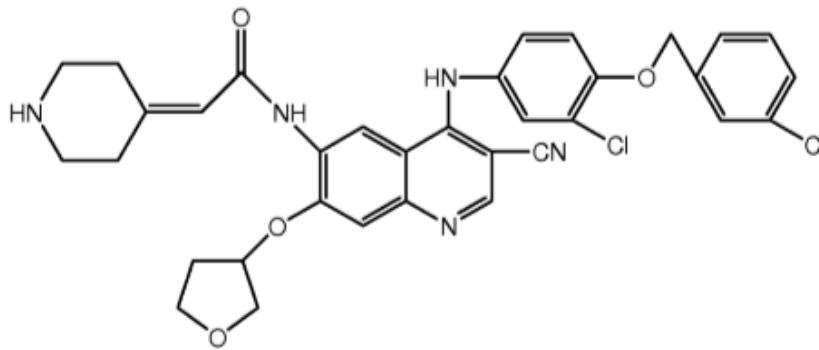
N-(4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 644

30



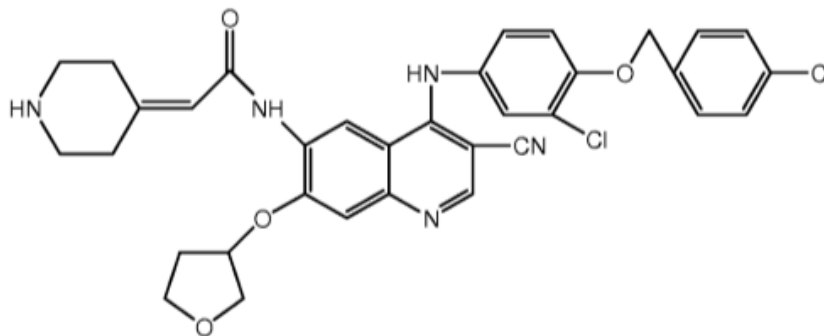
Ejemplo 49

- 5 N-(4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 644



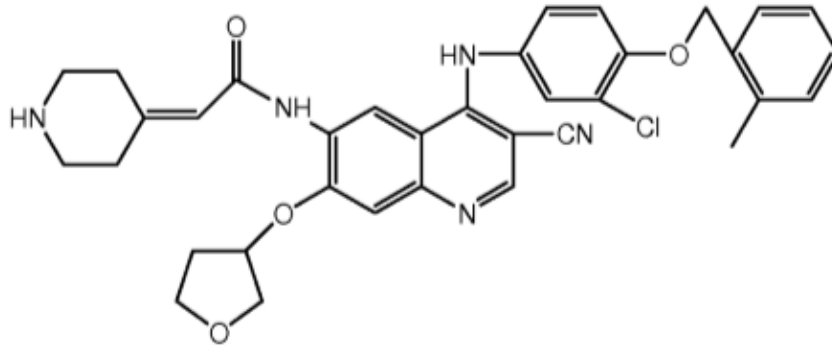
- 10 **Ejemplo 50**

- 15 N-(4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 644



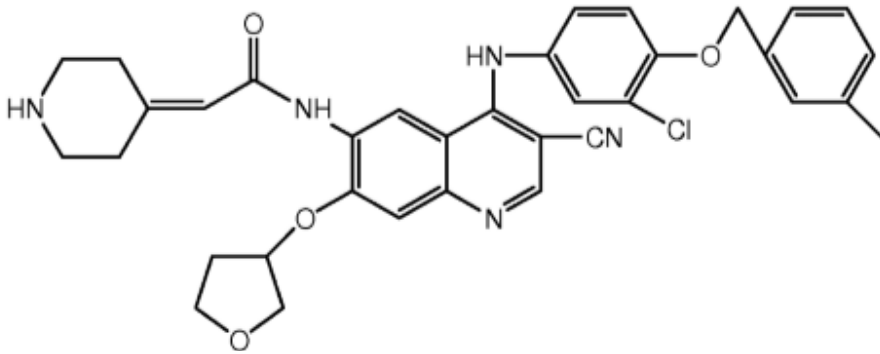
- 20 **Ejemplo 51**

- N-(4-(4-(2-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 624



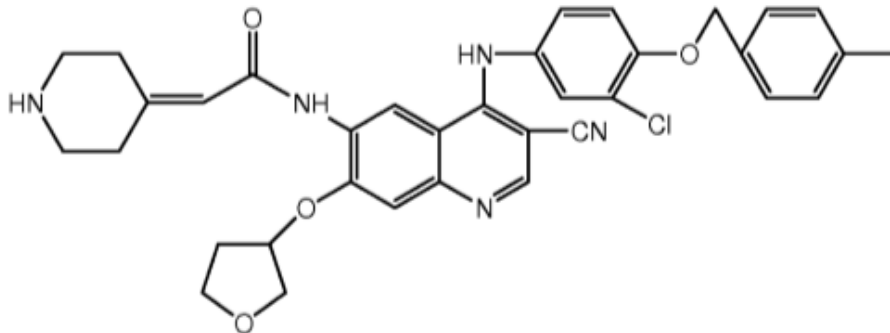
Ejemplo 52

- 5 N-(4-(4-(3-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 624



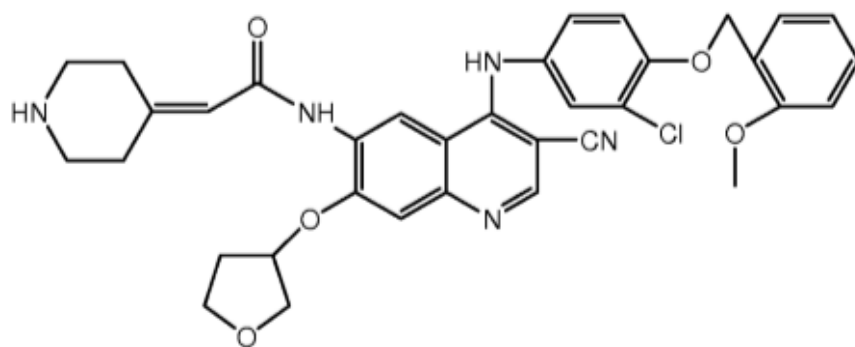
- 10 **Ejemplo 53**

- 15 N-(4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 624



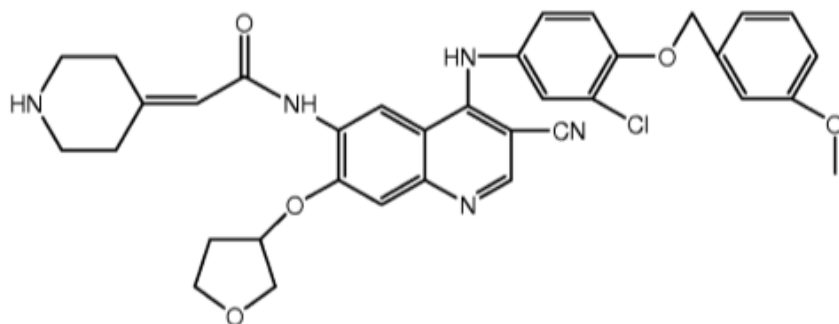
- 20 **Ejemplo 54**

- N-(4-(4-(2-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 640



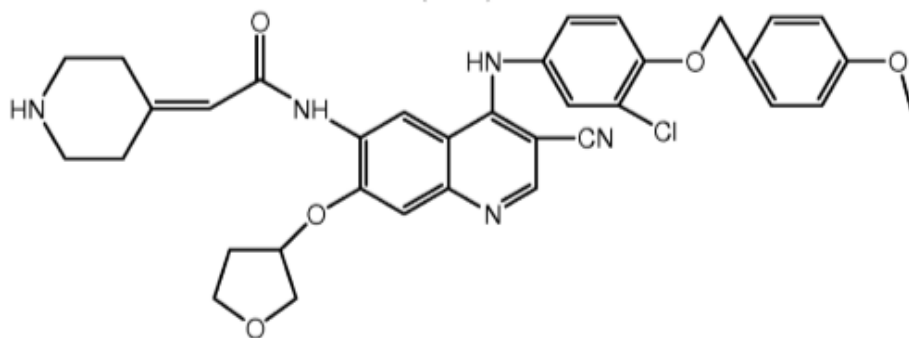
Ejemplo 55

- 5 N-(4-(4-(3-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 640



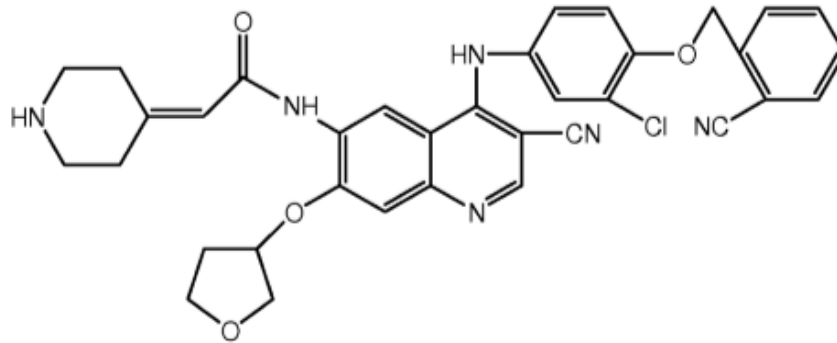
- 10 **Ejemplo 56**

- 15 N-(4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 640



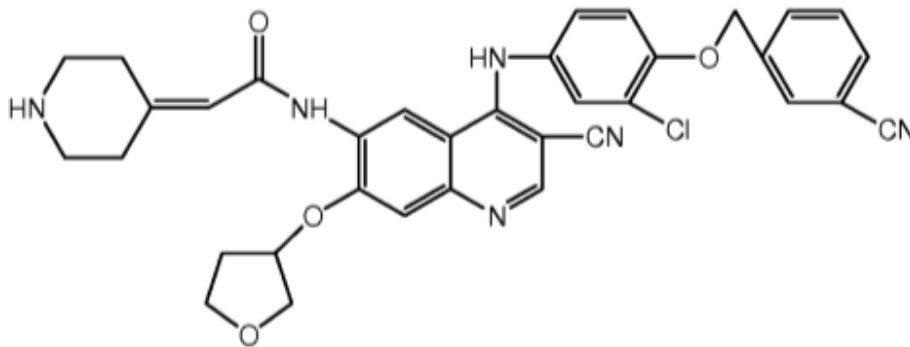
- 20 **Ejemplo 57**

- N-(4-(4-(2-CYANO BENZ ILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-ILOXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 635



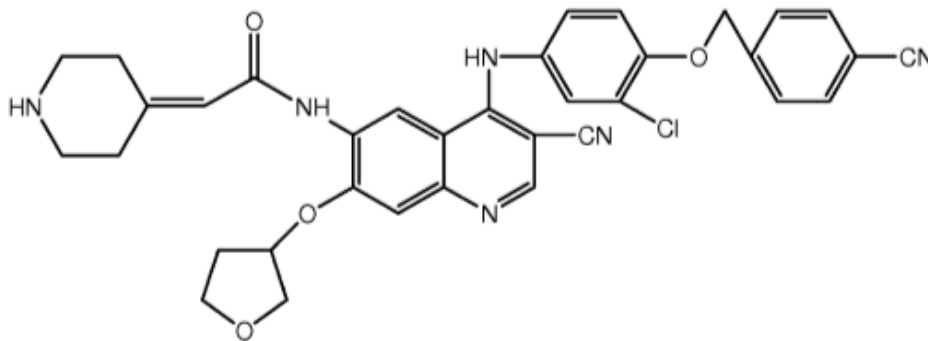
Ejemplo 58

- 5 N-(4-(4-(3-CIANOBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 635



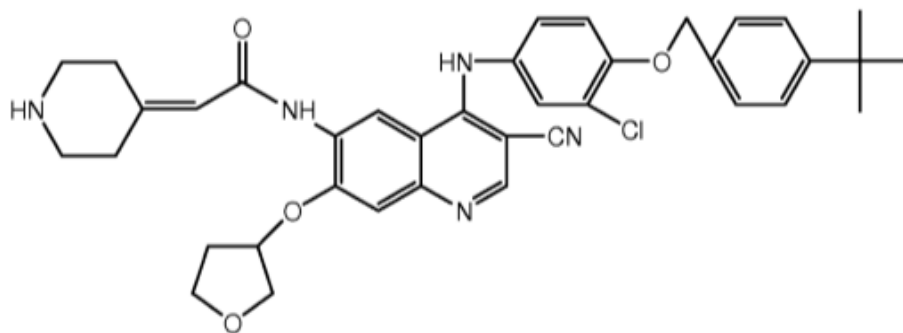
- 10 **Ejemplo 59**

- 15 N-(4-(4-(4-CIANOBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 635



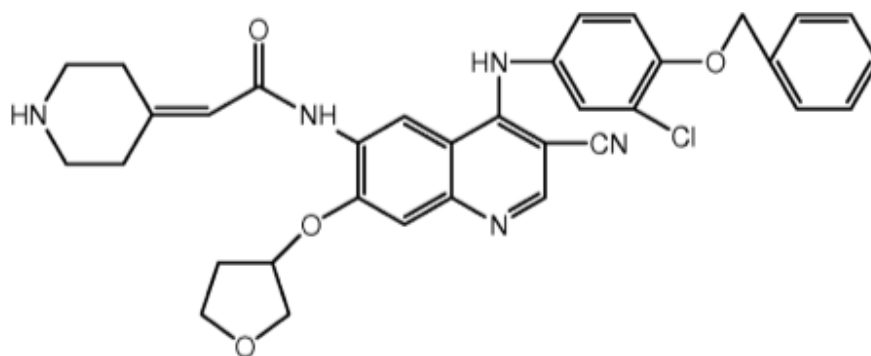
- 20 **Ejemplo 60**

- N-(4-(4-(4-TERC-BUTILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 666



Ejemplo 61

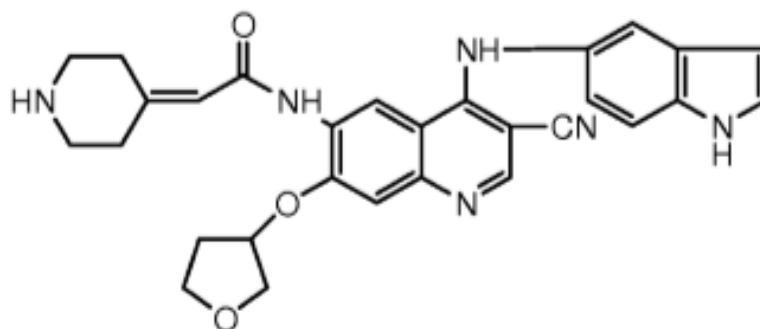
- 5 N-(4-(4-(BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 610



10 **Ejemplo 62**

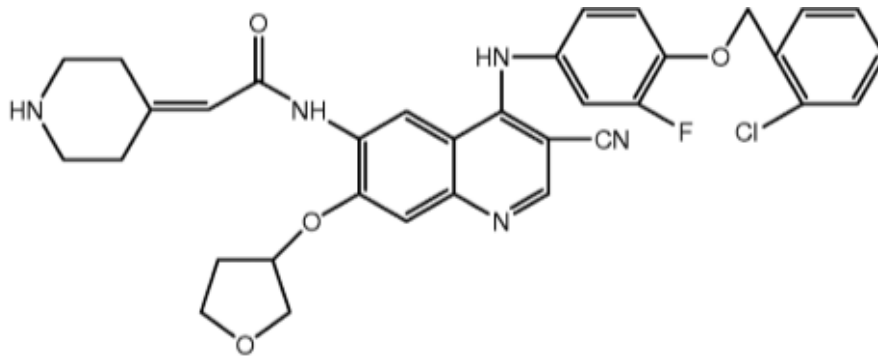
- N-(4-(1H-INDOL-5-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 509

15



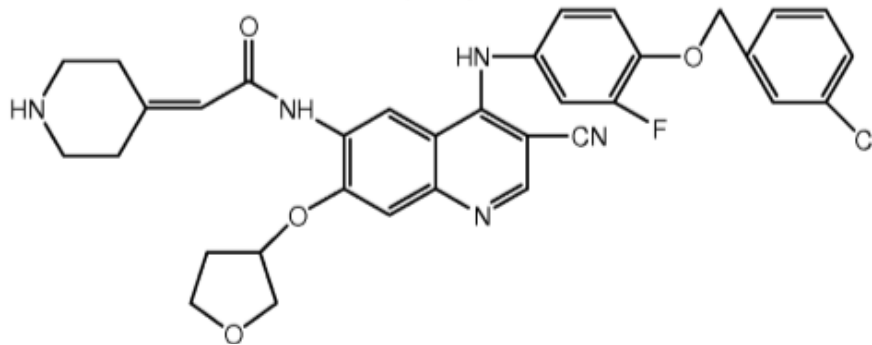
Ejemplo 63

- 20 N-(4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 628



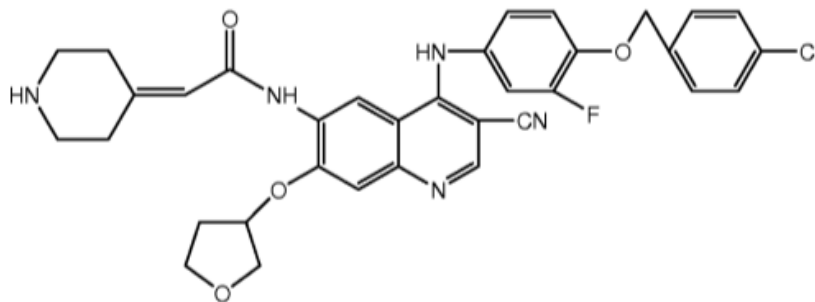
Ejemplo 64

- 5 N-(4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 628



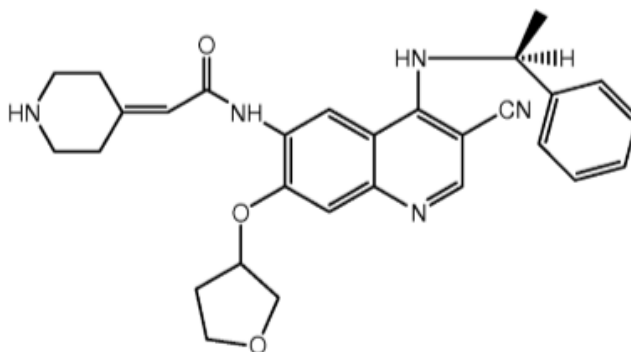
- 10 **Ejemplo 65**

- 15 N-(4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 628



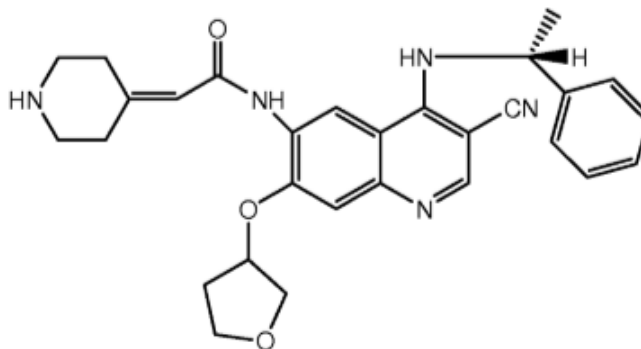
- 20 **Ejemplo 66**

- N-(3-CIANO-4-((S)-1-FENILETILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 498



Ejemplo 67

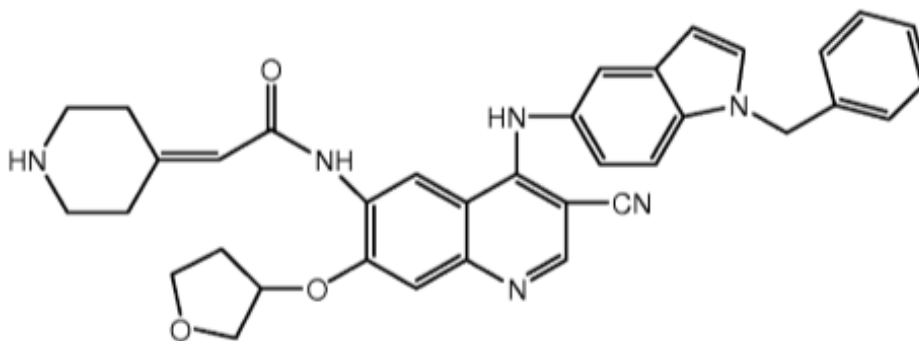
- 5 N-(3-CIANO-4-((R)-1-FENILETILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 498



10

Ejemplo 68

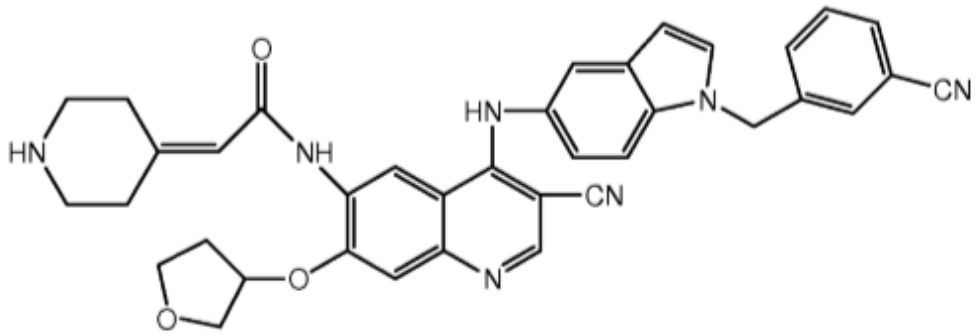
- 15 N-(4-(1-BENCIL-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 599



20

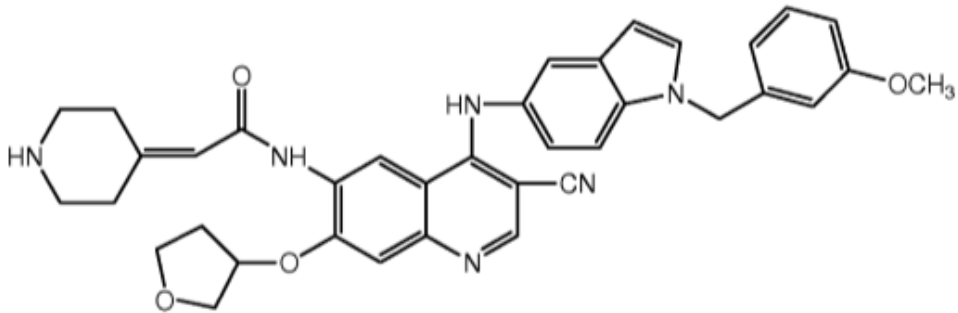
Ejemplo 69

- N-(4-(1-(3-CIANO-BENCIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 624



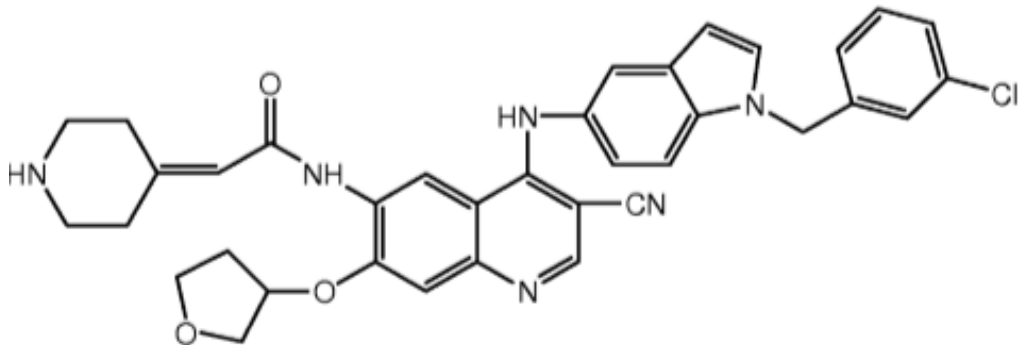
Ejemplo 70

- 5 N-(4-(1-(3-METOXIBENCIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-
2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 629



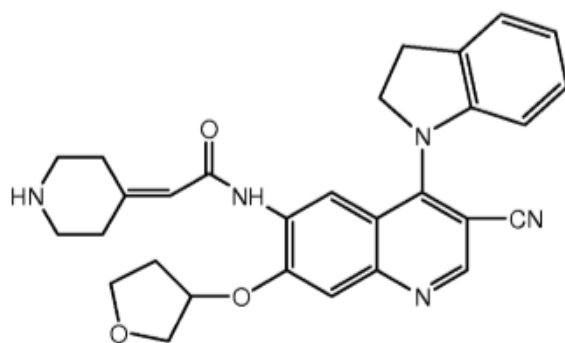
10 **Ejemplo 71**

- 15 N-(4-(1-(3-CLOROBENCIL)-1H-INDOL-5-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-
2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 633



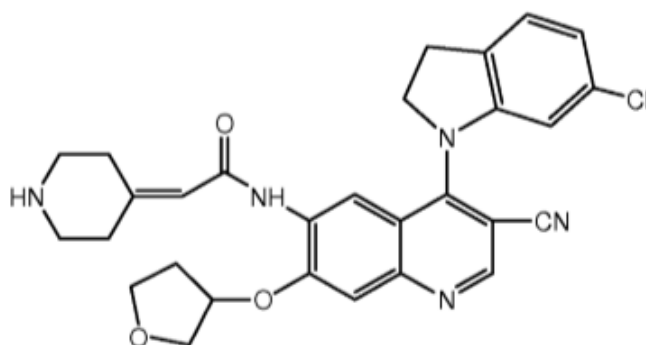
20 **Ejemplo 72**

- N-(3-CIANO-4-(INDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-
ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 496



Ejemplo 73

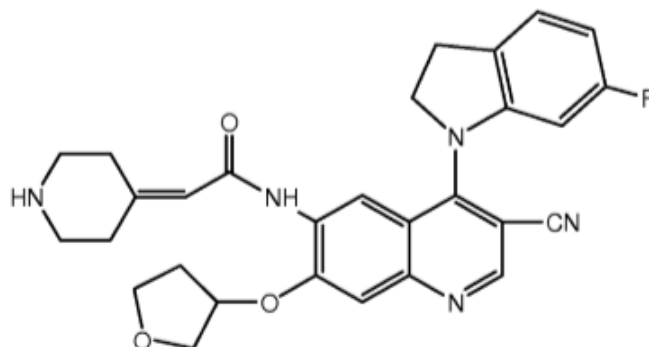
5 N-(4-(6-CLOROINDOLIN-1-IL)-3-CIANO-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 530



10

Ejemplo 74

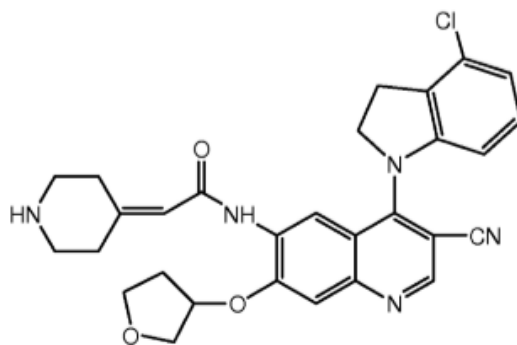
15 N-(3-CIANO-4-(6-FLUOROINDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 514



20

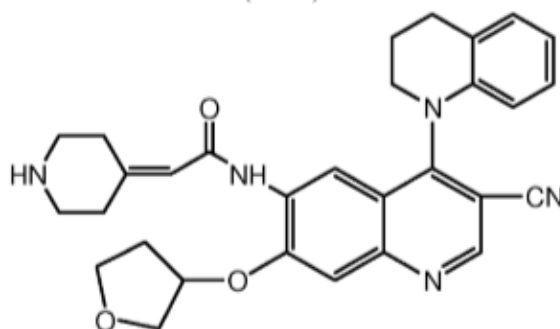
Ejemplo 75

N-(4-(4-CLOROINDOLIN-1-IL)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 530



Ejemplo 76

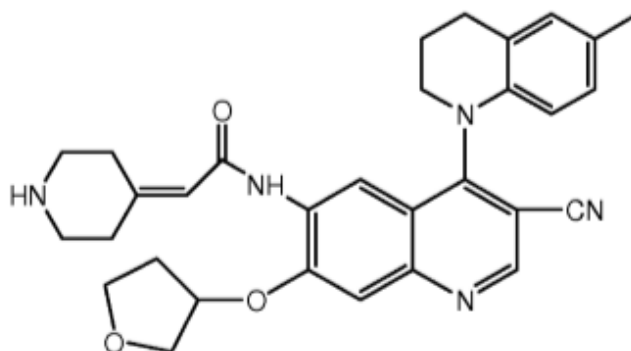
5 N-(3-CIANO-4-(3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 510



10

Ejemplo 77

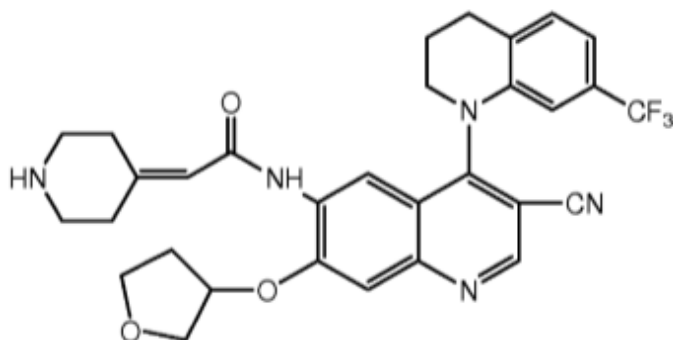
15 N-(3-CIANO-4-(6-METIL-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 524



20

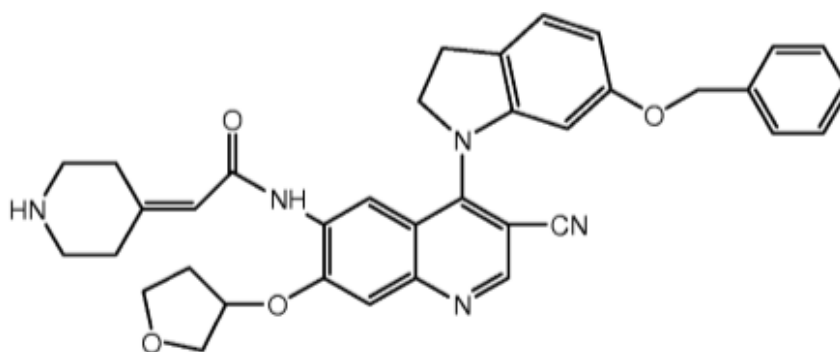
Ejemplo 78

N-(3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)-4-(7-TRIFLUOROMETIL)-3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 578



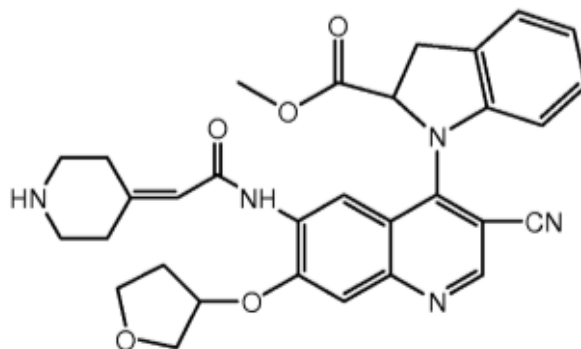
Ejemplo 79

- 5 N-(4-(6-(BENCILOXI)INDOLIN-1-IL)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 602



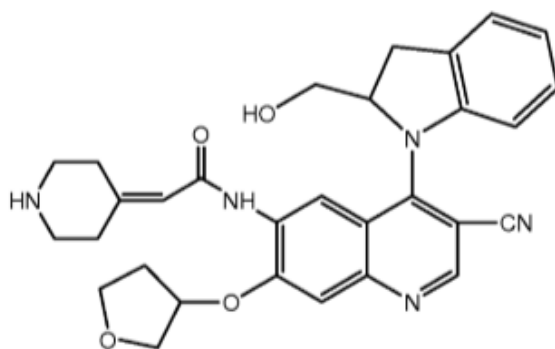
10 **Ejemplo 80**

- 15 1-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL)-INDOLIN-2-CARBOXILATO DE METILO
EM (M+1): 554



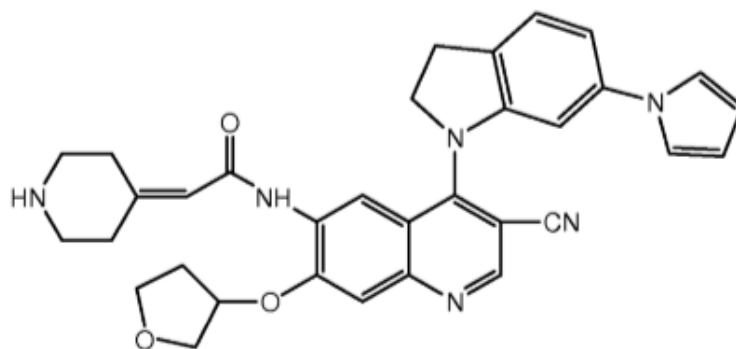
20 **Ejemplo 81**

- N-(3-CIANO-4-(2-(HIDROXIMETIL)INDOLIN-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 526



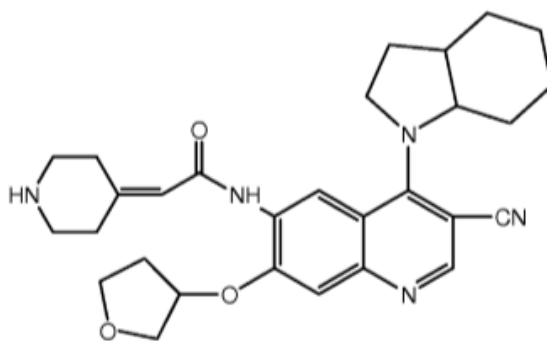
Ejemplo 82

5 N-(4-(6-(1H-PIRROL-1-IL)INDOLIN-1-IL)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 561



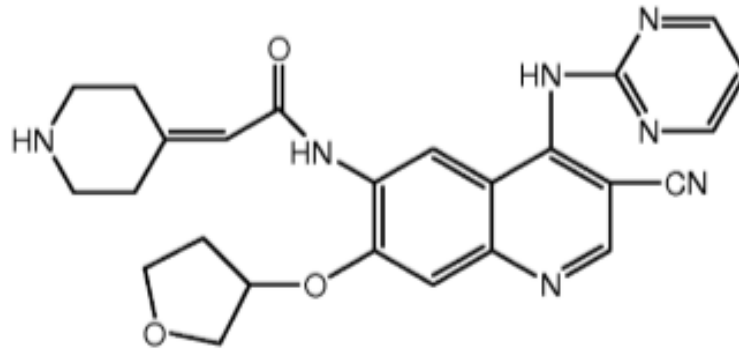
10 **Ejemplo 83**

15 N-(3-CIANO-4-(OCTAHIDROINDOL-1-IL)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 502



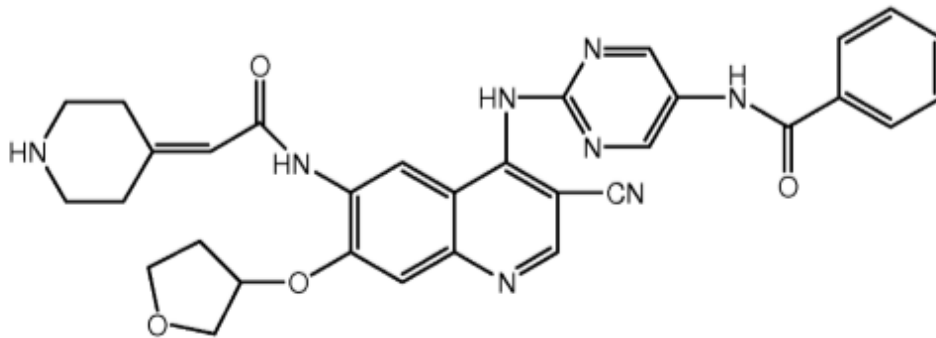
20 **Ejemplo 84**

N-(3-CIANO-4-(PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 472



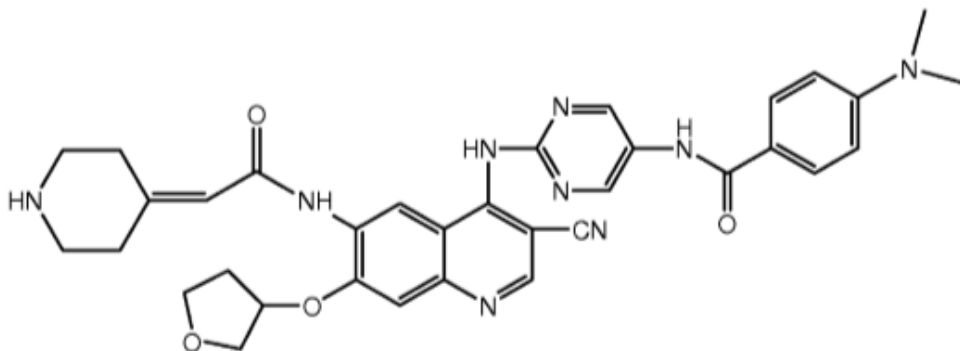
Ejemplo 85

- 5 N-(2-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL)BENZAMID
EM (M+1): 591



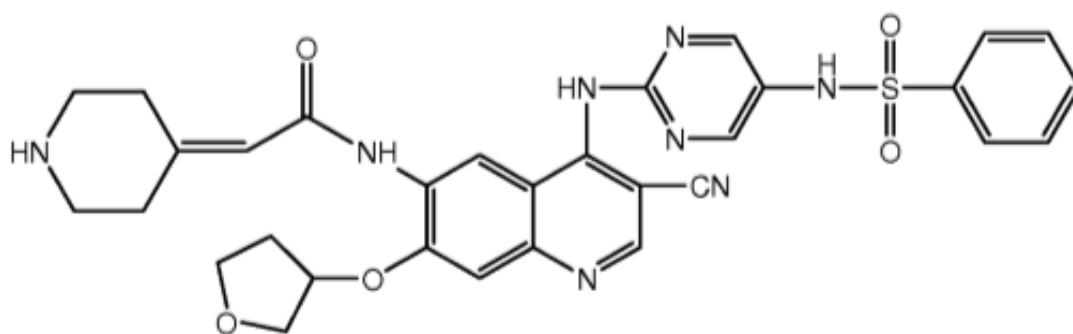
- 10 **Ejemplo 86**

- 15 N-(2-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL)-4-(DIMETILAMINO)BENZAMIDA
EM (M+1): 634



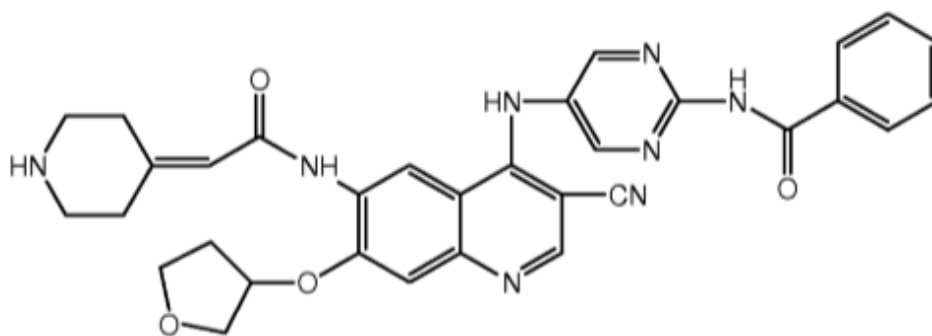
- 20 **Ejemplo 87**

- N-(3-CIANO-4-(5-(FENILSULFONAMIDO)PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 627



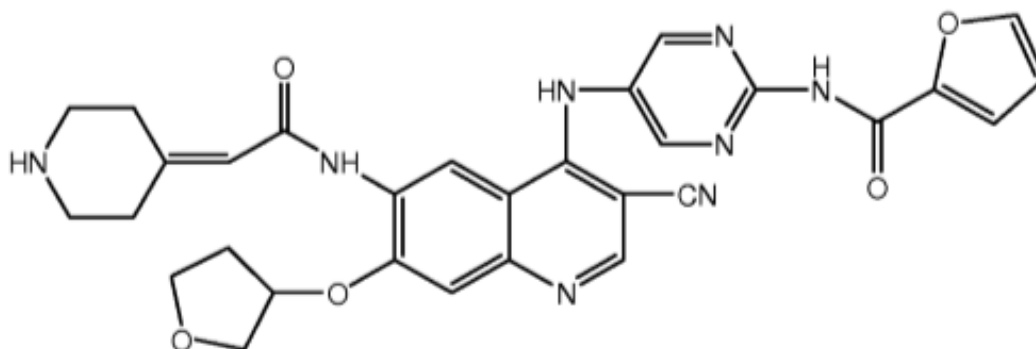
Ejemplo 88

- 5 N-(5-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)BENZAMIDA
EM (M+1): 591



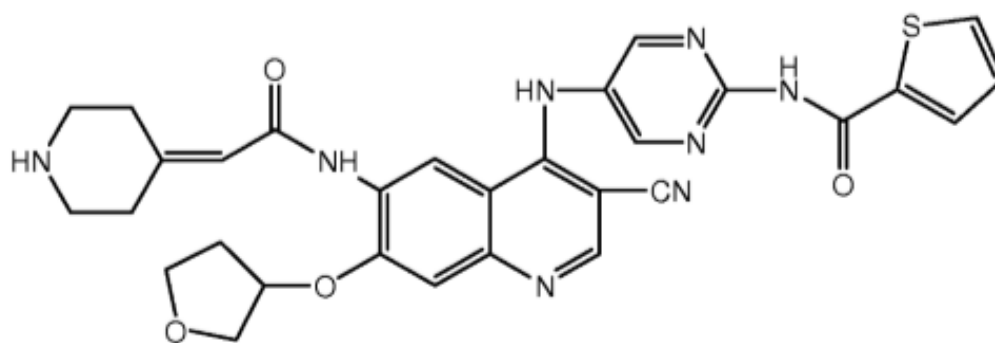
- 10 **Ejemplo 89**

- 15 N-(5-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)FURAN-2-CARBOXAMIDA
EM (M+1): 581

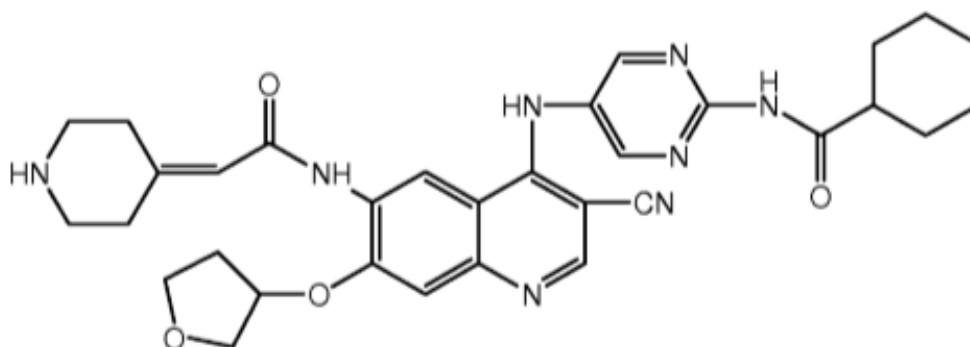


- 20 **Ejemplo 90**

- N-(5-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)TIOFEN-2-CARBOXAMIDA
EM (M+1): 597

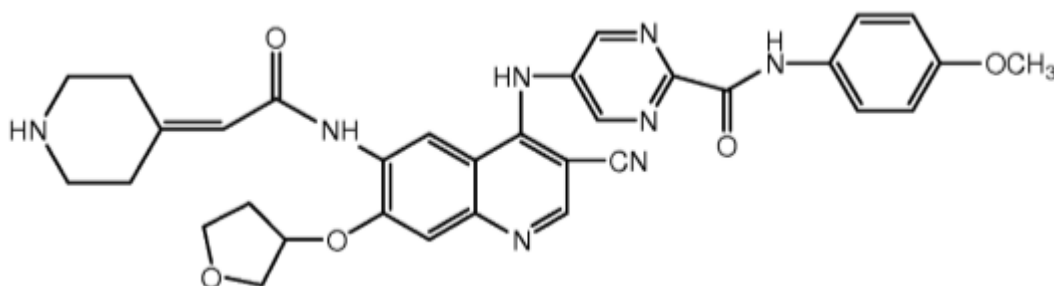
**Ejemplo 91**

- 5 5-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)PIRIMIDIN-2-IL)CICLOHEXILCARBOXAMIDA
EM (M+1): 597



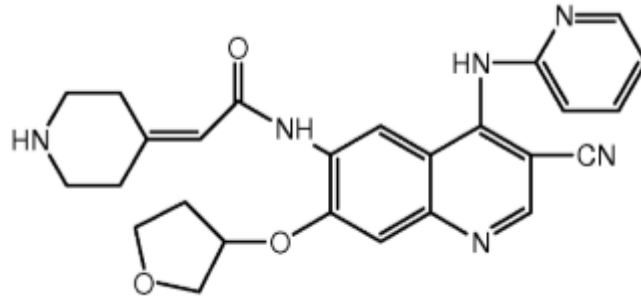
10 **Ejemplo 92**

- 15 5-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)-N-(4-METOXIFENIL)PIRIMIDIN-2-CARBOXAMIDA
EM (M+1): 621



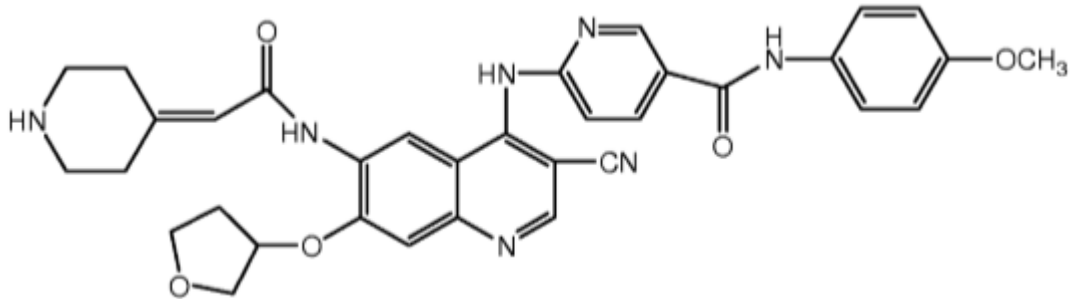
20 **Ejemplo 93**

- N-(3-CIANO-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 471



Ejemplo 94

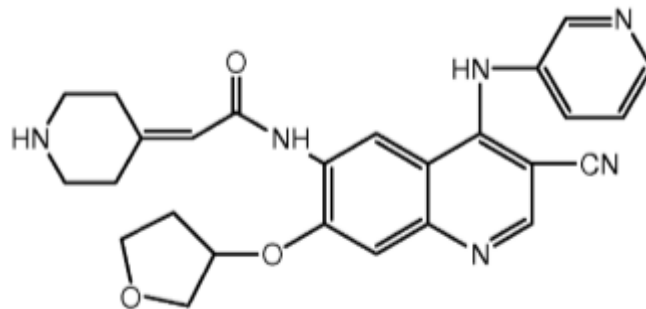
5 6-(3-CIANO-6-(2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-4-IL-AMINO)-
N-(4-METOXIFENIL)NICOTINAMIDA
EM (M+1): 620



10

Ejemplo 95

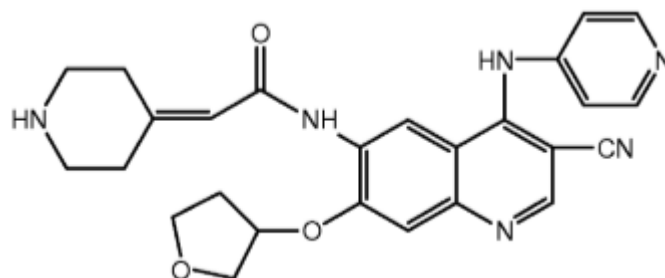
15 N-(3-CIANO-4-(PIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-
ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 471



20

Ejemplo 96

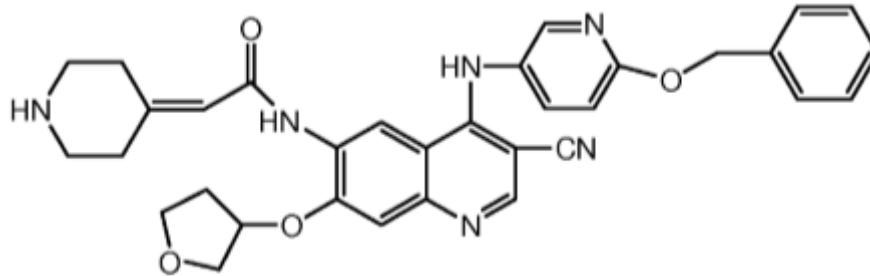
25 N-(3-CIANO-4-(PIRIDIN-4-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-
ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 471



25

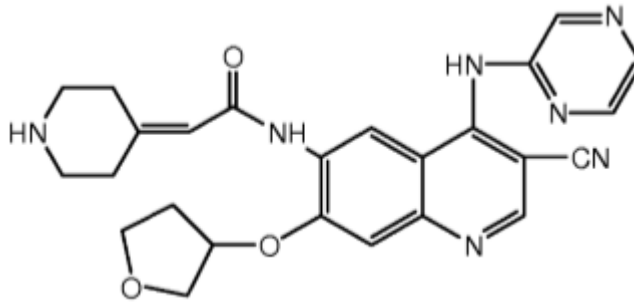
Ejemplo 97

5 N-(4-(6-(BENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-3-CIANO 7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 577



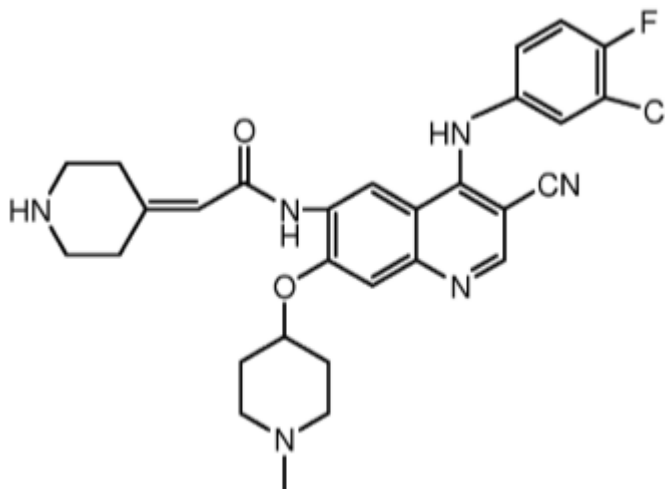
10 **Ejemplo 98**

15 N-(3-CIANO-4-(PIRAZIN-2-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 472



Ejemplo 99

20 N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 49

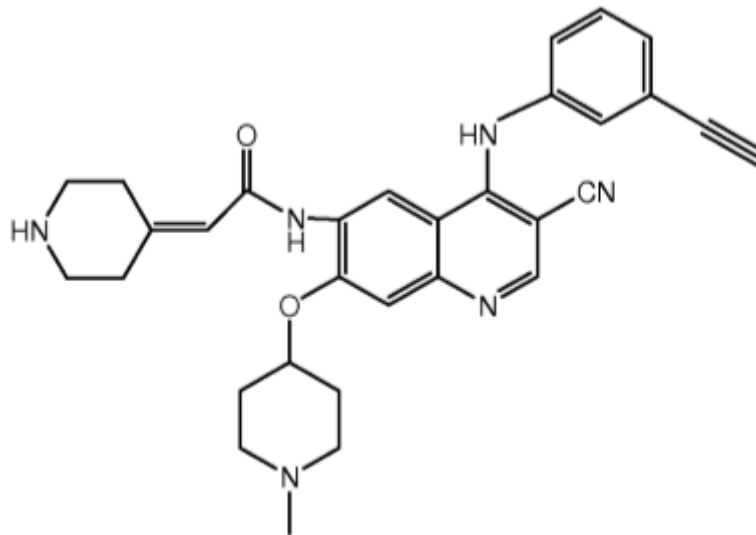


25

Ejemplo 100

N-(3-CIANO-4-(3-ETINIL-FENILAMINO)-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 521

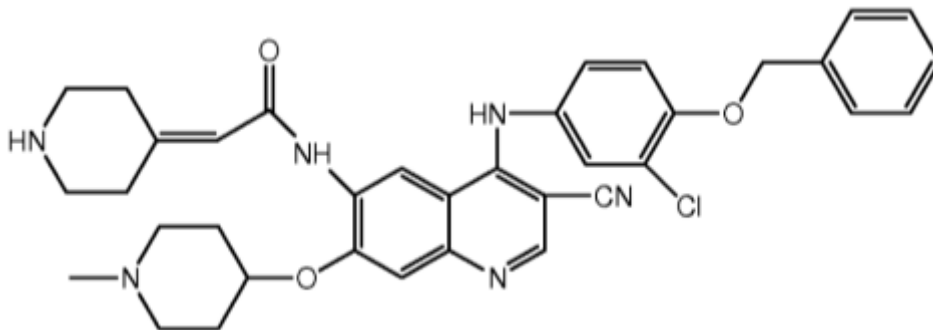
5



Ejemplo 101

N-(4-(4-(BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 637

10

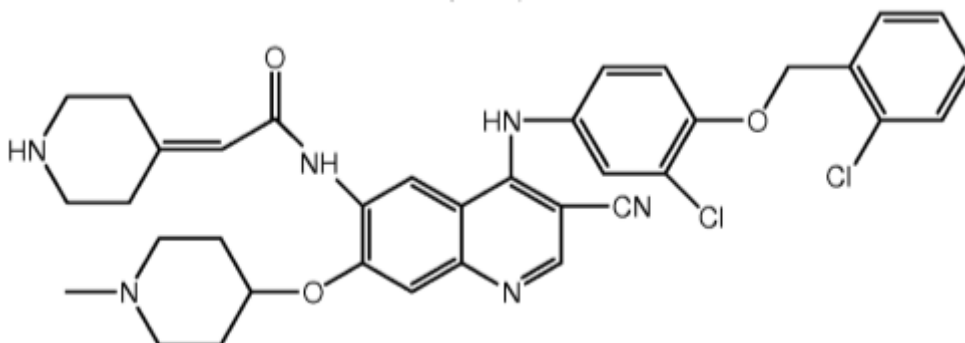


15

Ejemplo 102

N-(4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 671

20

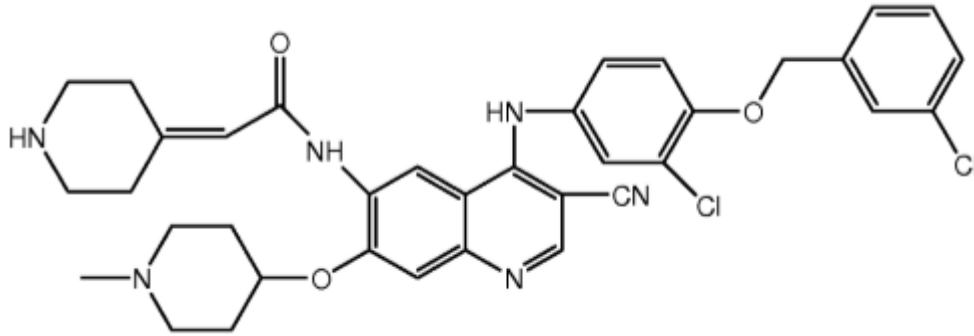


25

Ejemplo 103

N-(4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-
2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 671

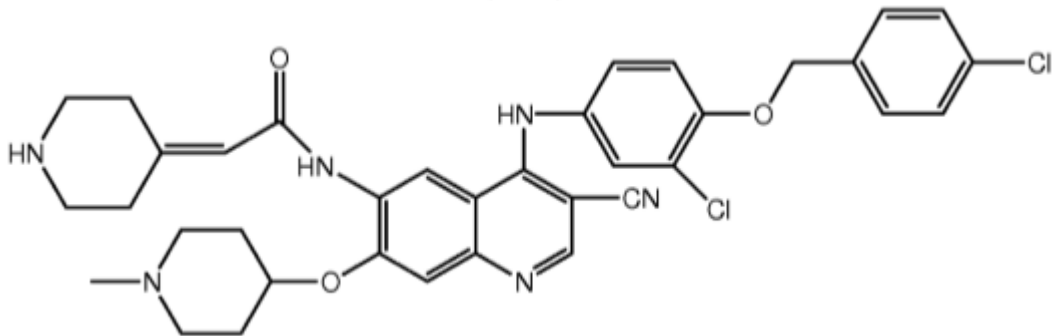
5



Ejemplo 104

N-(4-(4-(4-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-
2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 671

10

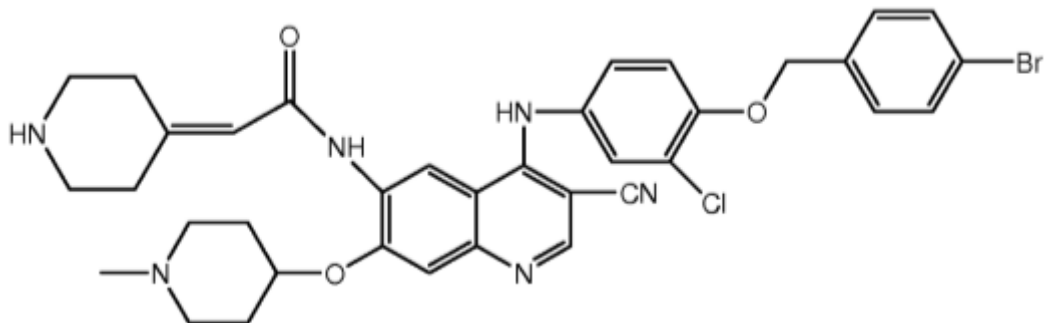


15

Ejemplo 105

N-(4-(4-(4-BROMOBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-
2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 715

20

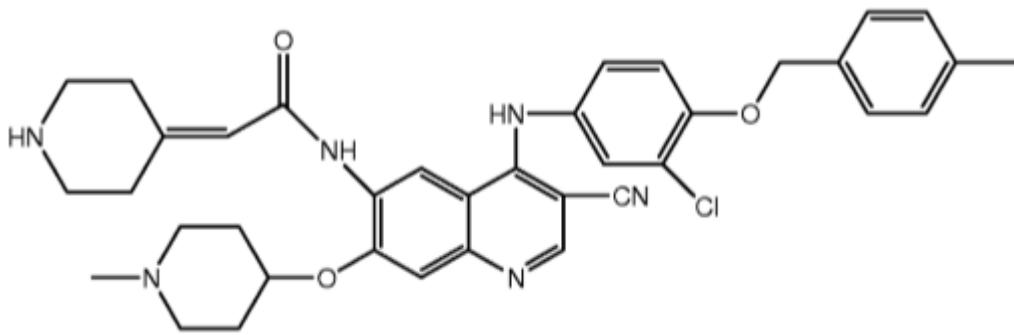


25

Ejemplo 106

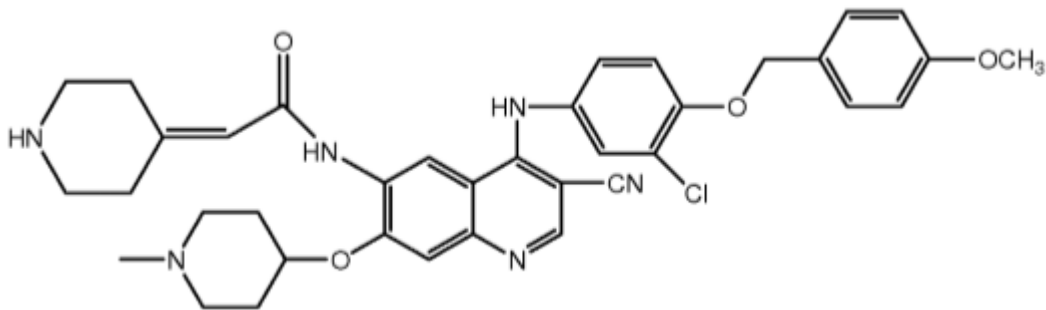
N-(4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-
2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 651

30



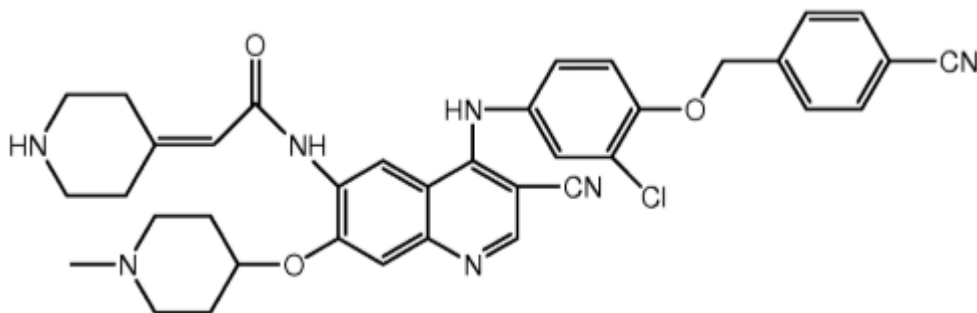
Ejemplo 107

- 5 N-(4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 667



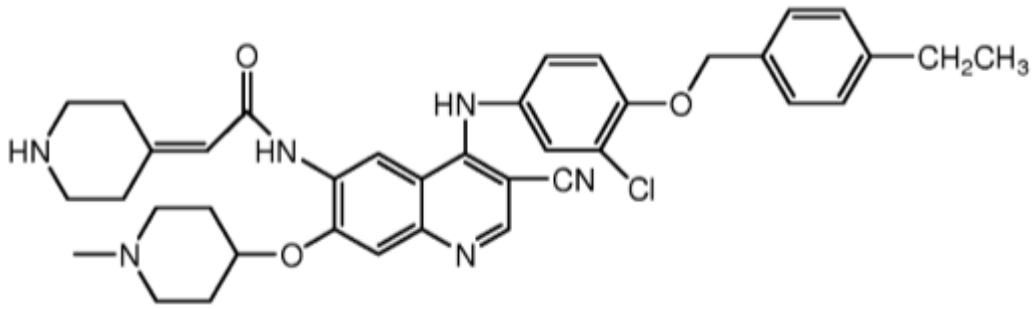
10 **Ejemplo 108**

- 15 N-(4-(4-(4-CIANOBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 662



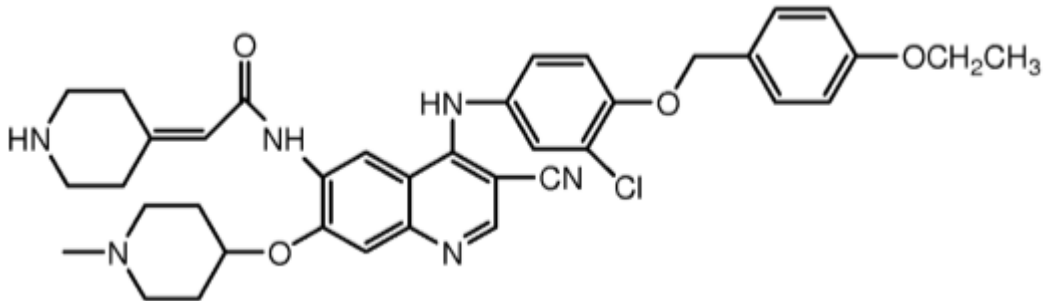
20 **Ejemplo 109**

- N-(4-(4-(4-ETILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 665



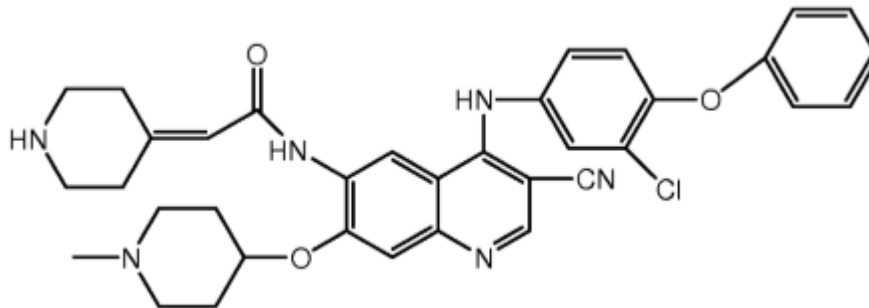
Ejemplo 110

- 5 N-(4-(4-(4-ETOXIBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-
2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 681



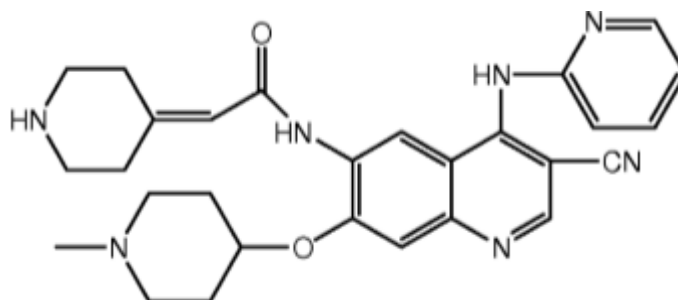
10 **Ejemplo 111**

- 15 N-(4-(3-CLORO-4-FENOXIFENILAMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-
4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 623



20 **Ejemplo 112**

- 25 N-(3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-
ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 498

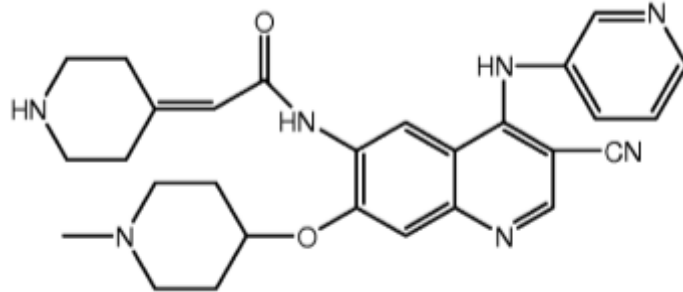


25

Ejemplo 113

N-(3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-4-(PIRIDIN-3-IL-AMINO)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 498

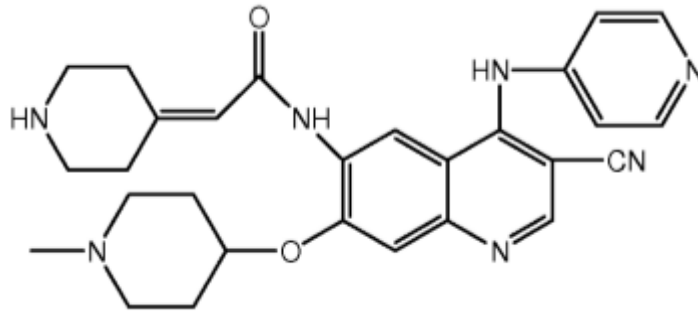
5



Ejemplo 114

N-(3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-4-(PIRIDIN-4-IL-AMINO)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 498

10

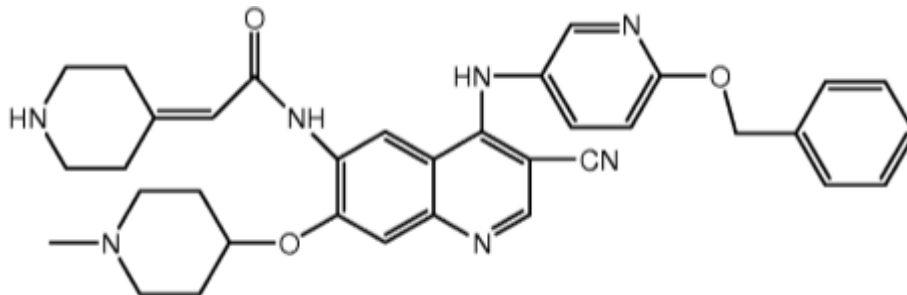


15

Ejemplo 115

N-(4-(6-(BENCIOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 604

20

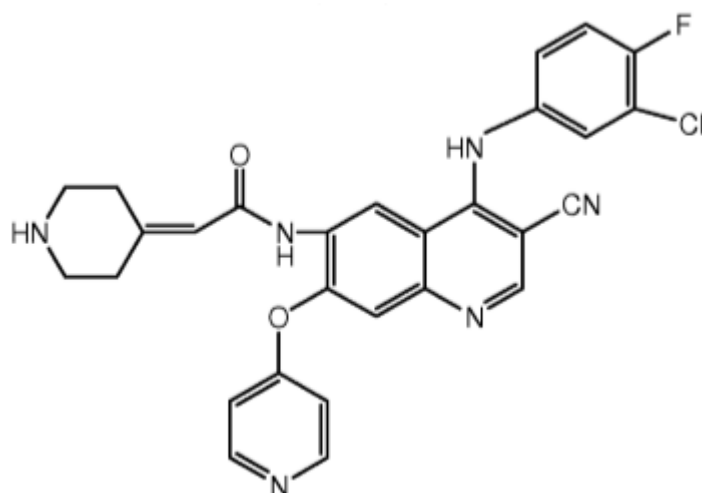


25

Ejemplo 116

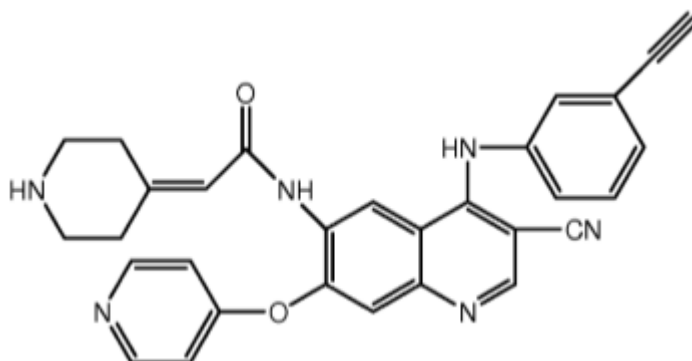
N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 529

30



Ejemplo 117

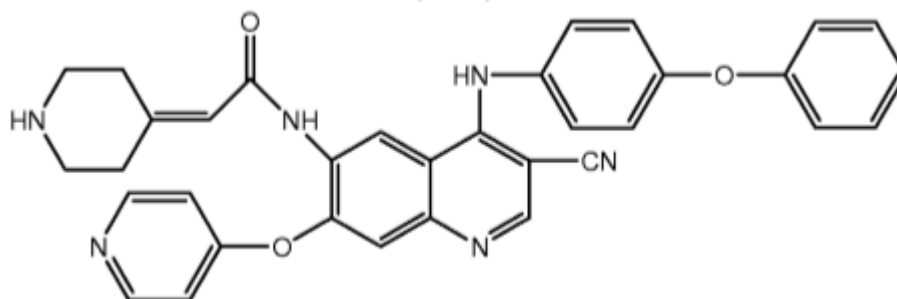
- 5 N-(3-CIANO-4-(3-ETINIL-FENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 501



10 **Ejemplo 118**

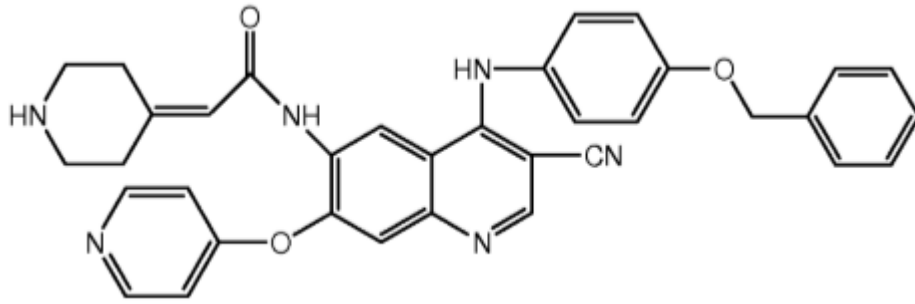
- N-(3-CIANO-4-(4-FENOXIFENILAMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-5,6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 569

15



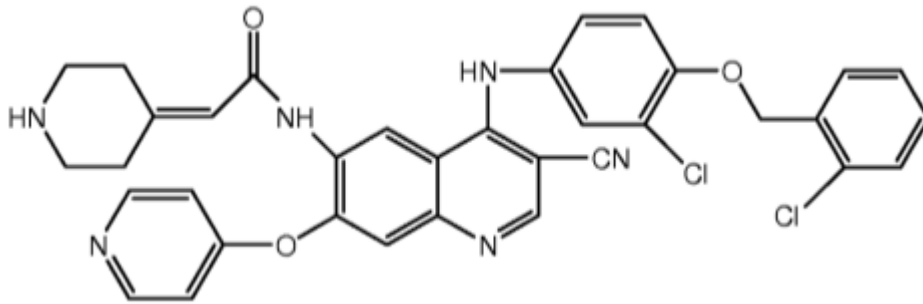
Ejemplo 119

- 20 N-(4-(4-(BENCILOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 583



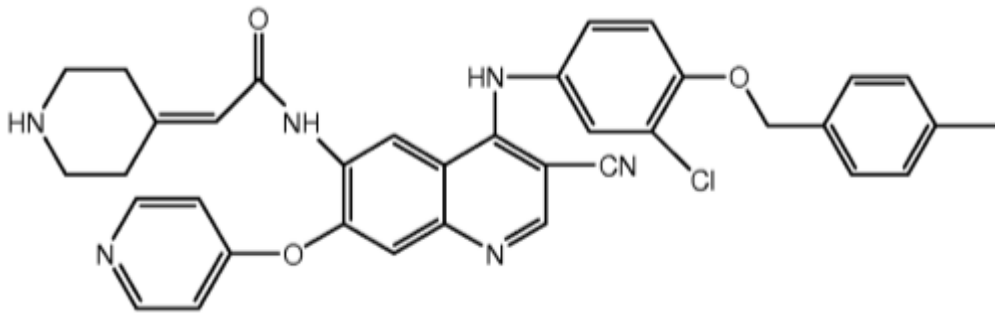
Ejemplo 120

5 N-(4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 651



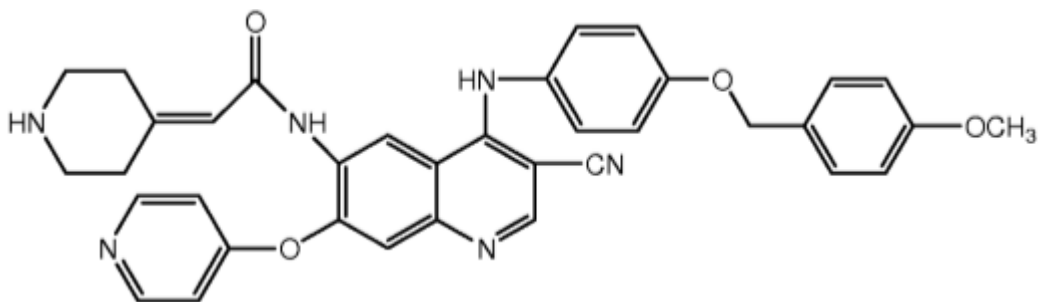
10 **Ejemplo 121**

15 N-(4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 631



20 **Ejemplo 122**

25 N-(4-(4-(4-METOXIBENCILOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 613

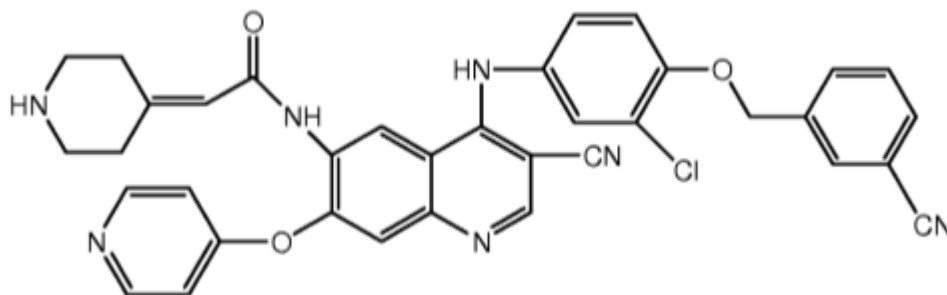


25

Ejemplo 123:

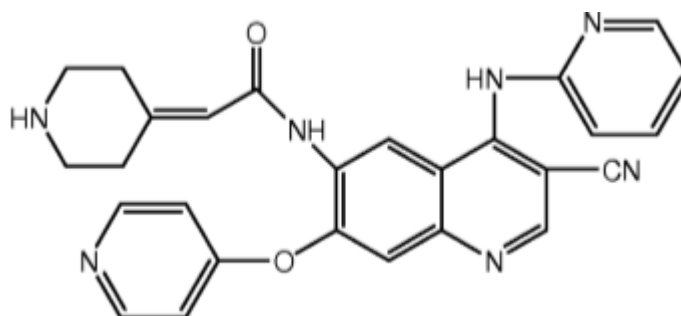
5

N-(4-(4-(3-CIANOBEILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 642



10 **Ejemplo 124**

N-(3-CIANO-4-(PIRIDIN-2-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 478

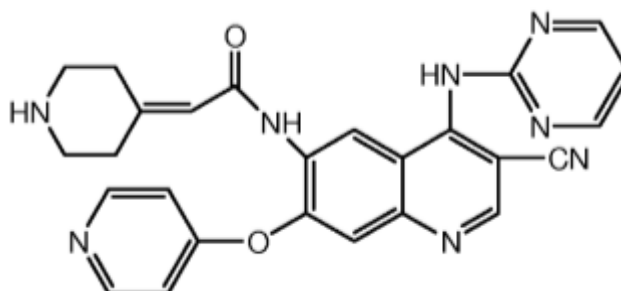


15

Ejemplo 125

20

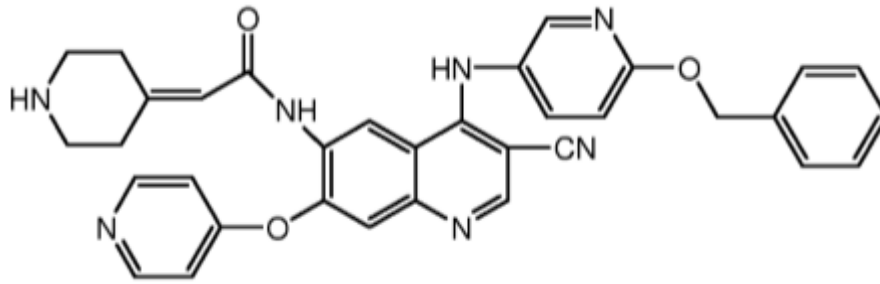
N-(3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)-4-(PIRIMIDIN-2-IL-AMINO)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 479



25

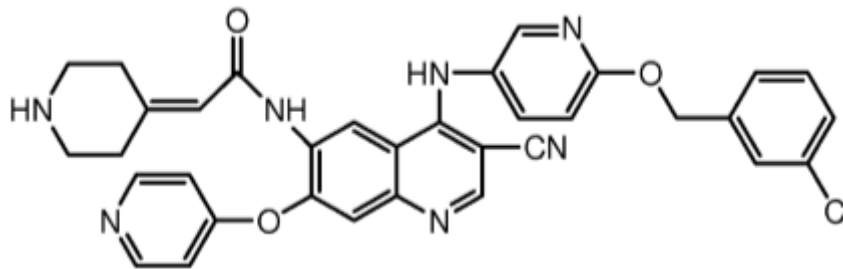
Ejemplo 126

N-(4-(6-(benzoyloxy)pyridin-3-ylamino)-3-cyano-7-(pyridin-4-yl-oxyl)quinolin-6-yl)-2-(piperidin-4-ylidene)acetamide
EM (M+1): 584



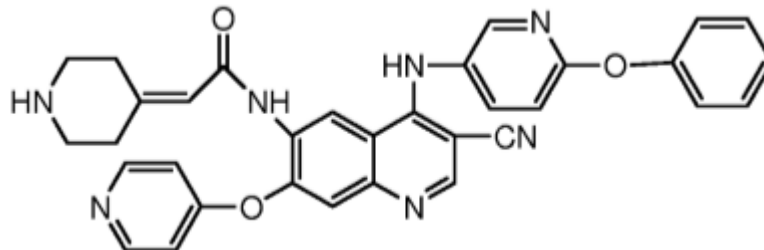
Ejemplo 127

- 5 N-(4-(6-(3-CLOROBENCILOXI)PIRIDIN-3-IL-AMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 618



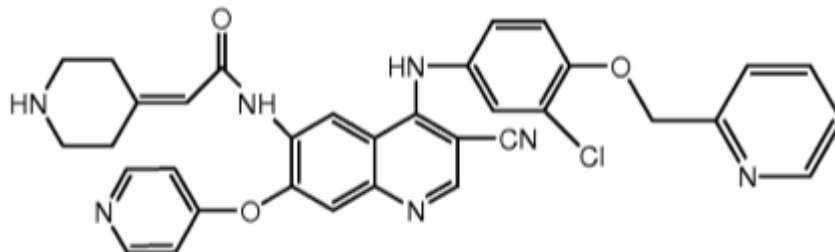
10 **Ejemplo 128**

- 15 N-(3-CIANO-4-(6-(FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 570



20 **Ejemplo 129**

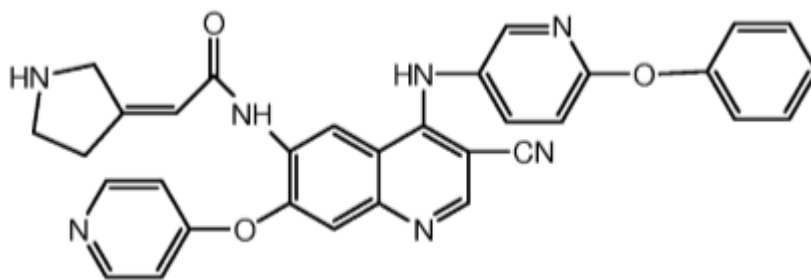
- N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIPERIDIN-4-ILIDEN)ACETAMIDA
EM (M+1): 611



25 **Ejemplo 130**

- 30 (E/Z)-N-(3-CIANO-4-(6-(FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(PIRIDIN-4-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIRROLIDIN-3-ILIDEN)ACETAMIDA

EM (M+1): 556

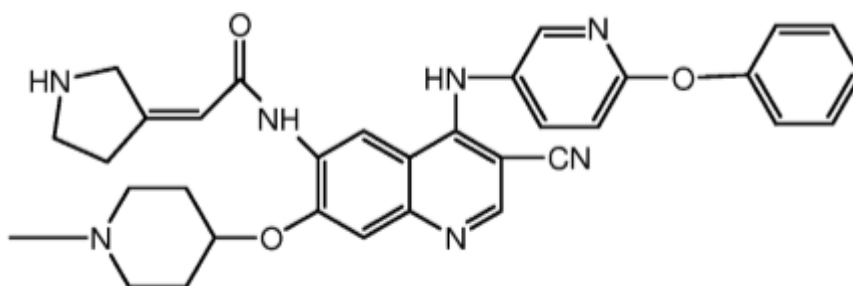


5 **Ejemplo 131**

(E/Z)-N-(3-CIANO-7-(1-METILPIPERIDIN-4-IL-OXI)-4-(6-(FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIRROLIDIN-3-ILIDEN)ACETAMIDA

EM (M+1): 576

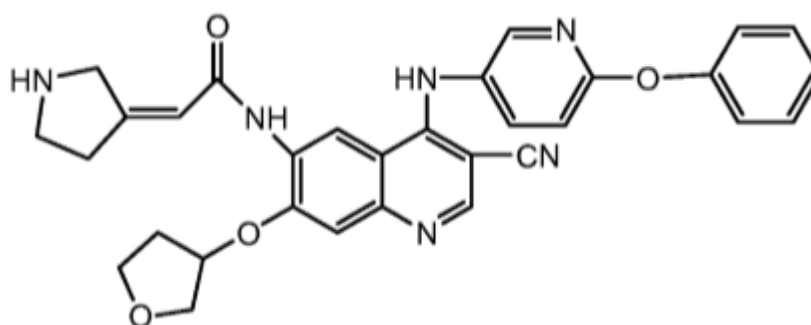
10



Ejemplo 132

15 (E/Z)-N-(3-CIANO-4-(6-(FENOXIPIRIDIN-3-IL-AMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-2-(PIRROLIDIN-3-ILIDEN)ACETAMIDA

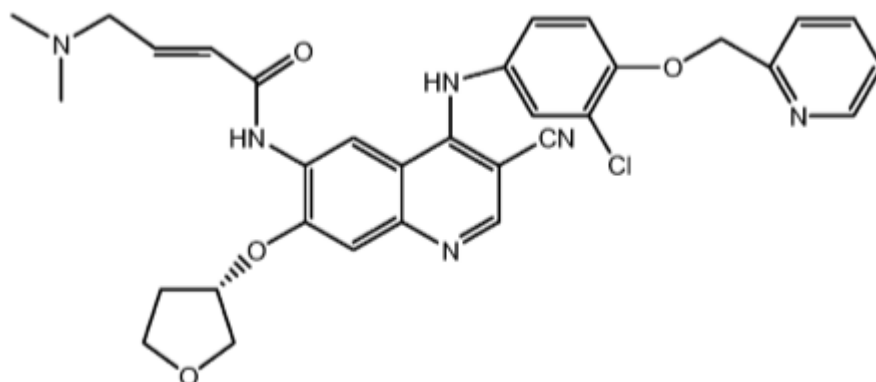
EM (M+1): 549



20 Los compuestos de los Ejemplos 138-206 se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 2.

Ejemplo 138

25 (S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

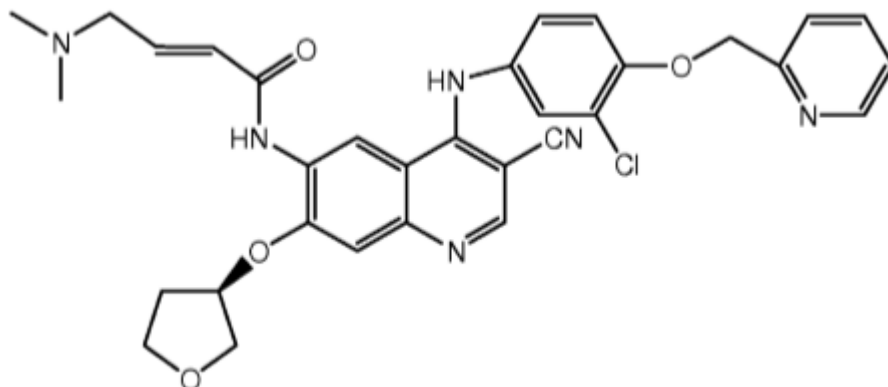


EM (M+1): 599

- 5 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 con el fin de determinar la rotación específica (las condiciones de medición: 20 °C, lámpara de sodio, luz D, 589 nm): +51,4 °

Ejemplo 139

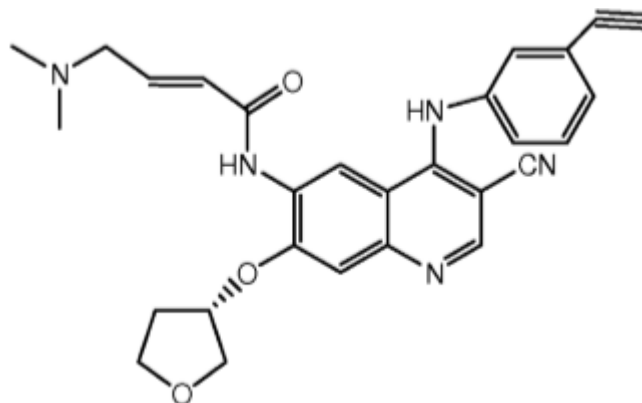
- 10 (R,E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 599



- 15 **Ejemplo 140**

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA

20



EM (M+1): 482

- 25 El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,144-2,232 (m, 1H); 2,375-2,469 (m, 1H); 2,741 (s, 3H); 2,756 (s, 3H); 3,765-3,837 (dd, 1H, J₁ =

10,8; $J_2 = 16,0$); 3,930-4,109 (m, 5H); 4,327 (s, 1H); 5,246 (a, 1H); 6,839-6,997 (m, 2H); 7,508-7,511 (m, 3H); 7,576 (s, 1H); 7,848 (s, 1H); 9,080 (s, 1H); 9,226 (s, 1H); 10,081 (s, 1H); 11,356 (a, 1H); 11,505 (a, 1H),

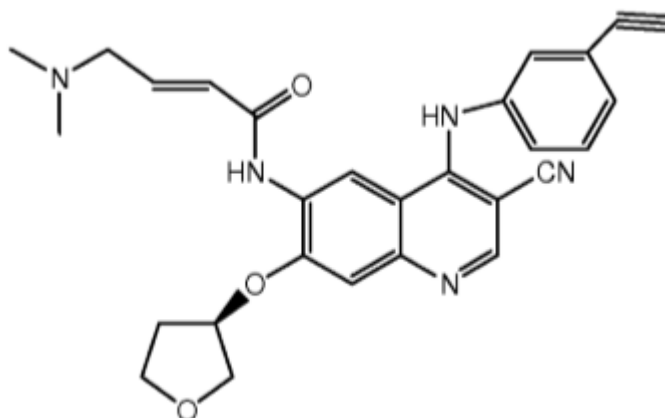
Rotación específica (las condiciones de medición: 20 °C, lámpara de sodio, luz D, 589 nm): +10,3 °

5

Ejemplo 141

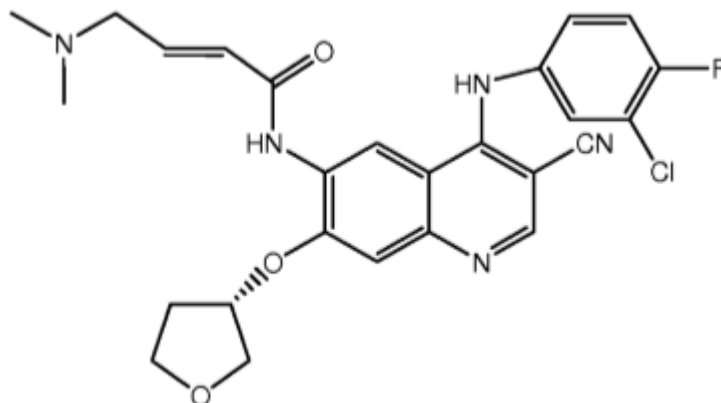
(R,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 482

10

**Ejemplo 142**

15

(S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida



20

EM (M+1): 510

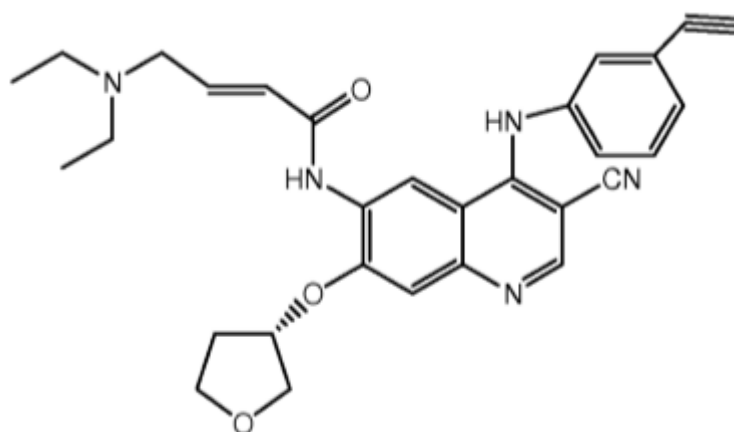
El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 con el fin de determinar la rotación específica (las condiciones de medición: 20 °C, lámpara de sodio, luz D, 589 nm): +21,2 °

25

Ejemplo 143

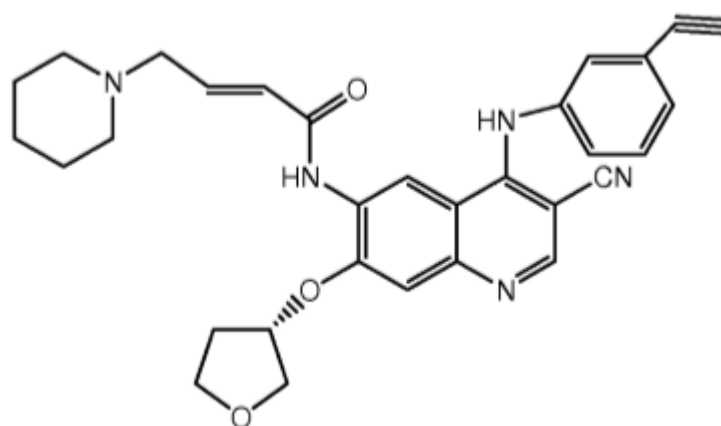
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 510

30



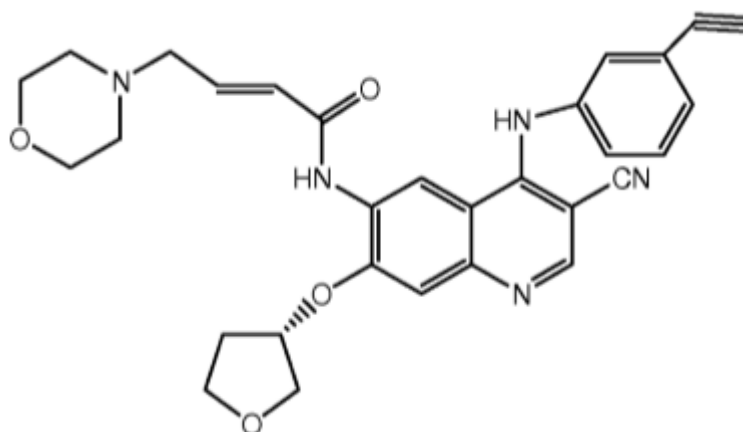
Ejemplo 144

- 5 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(PIPERIDIN-1-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 522



10 **Ejemplo 145**

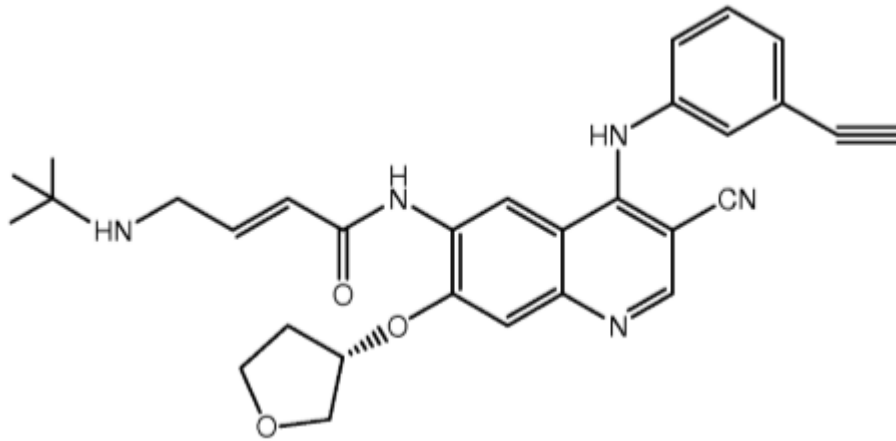
- 15 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(MORFOLIN-4-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 524



Ejemplo 146

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(TERC-BUTILAIMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 510

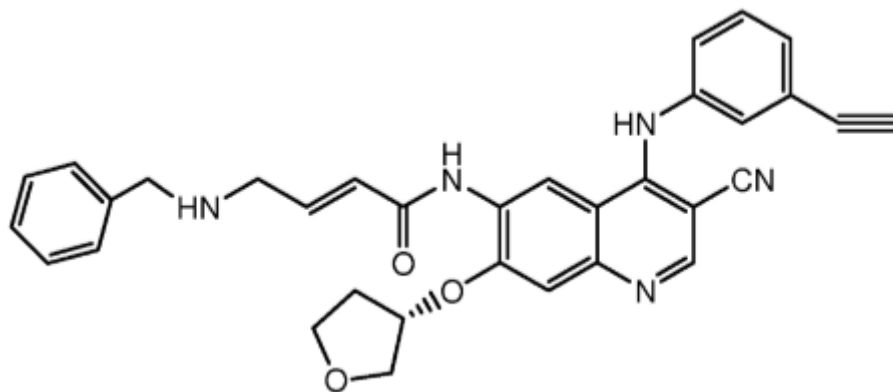
5



Ejemplo 147

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(BENCILAIMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 544

10

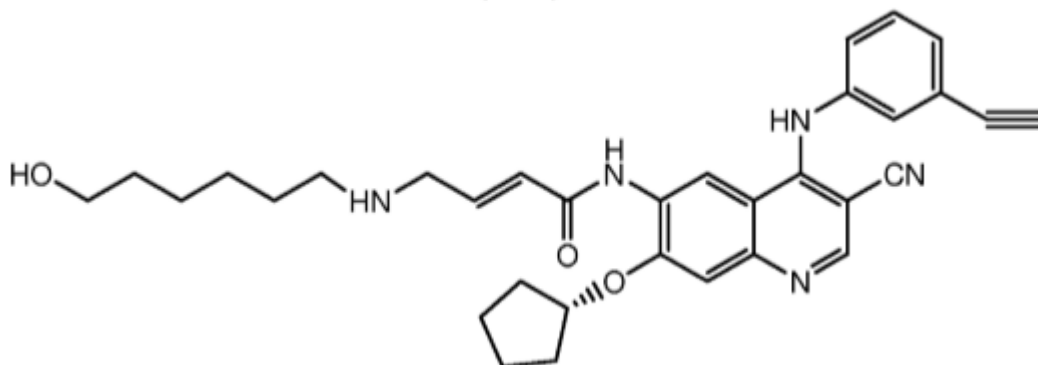


15

Ejemplo 148

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(6-HIDROXIHEXILAIMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 552

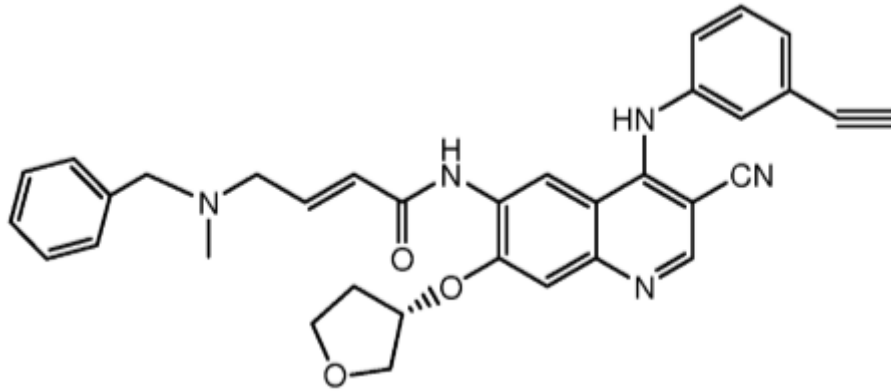
20



Ejemplo 149

(S,E)-N-(3-CIANO 4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILBENCILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 558

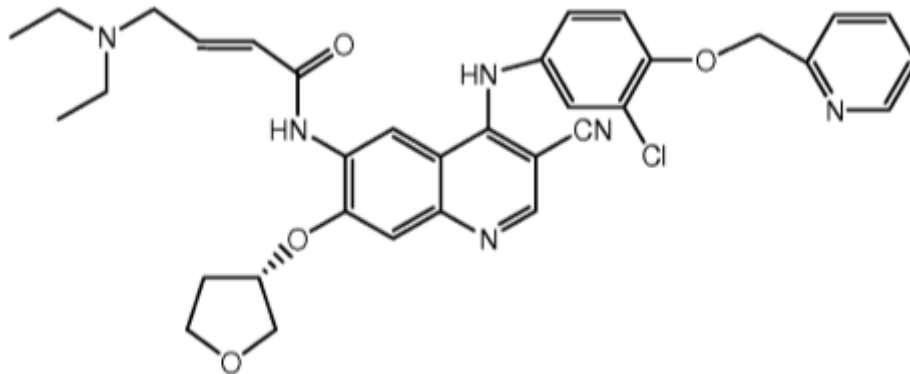
5



Ejemplo 150

(S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 627

10

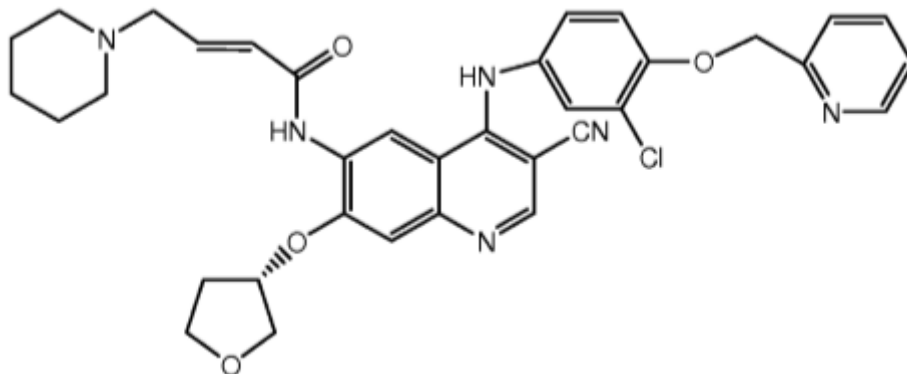


15

Ejemplo 151

(S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(PIPERIDIN-1-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 639

20

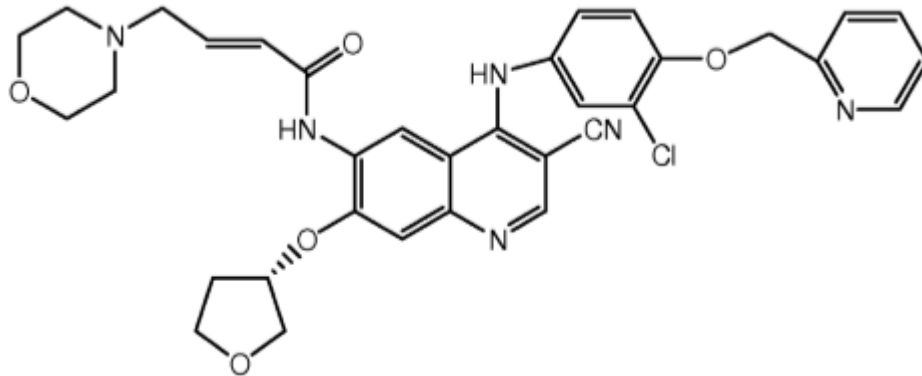


25

Ejemplo 152

(S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(MORFOLIN-4-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 641

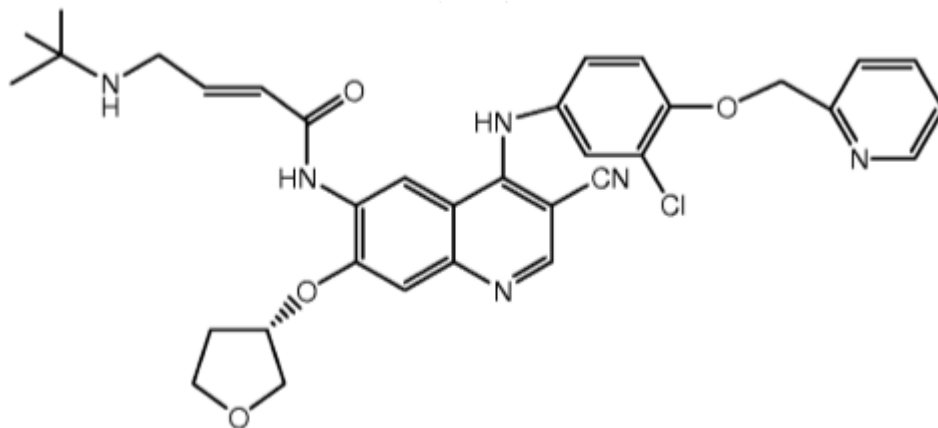
5



Ejemplo 153

(S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(TERC-BUTILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 627

10

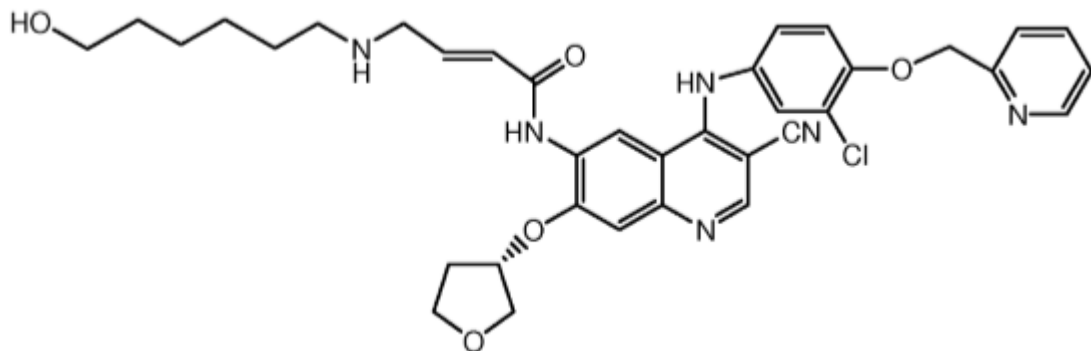


15

Ejemplo 154

(S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(6-HIDROXIHEXILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 671

20

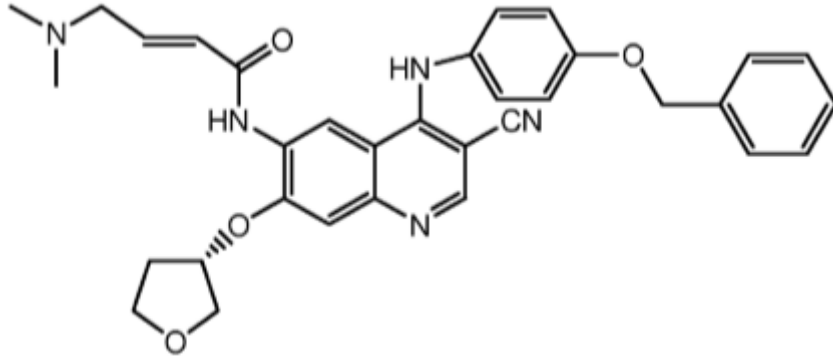


25

Ejemplo 155

(S,E)-N-(4-(4-(BENCILOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(6-DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 564

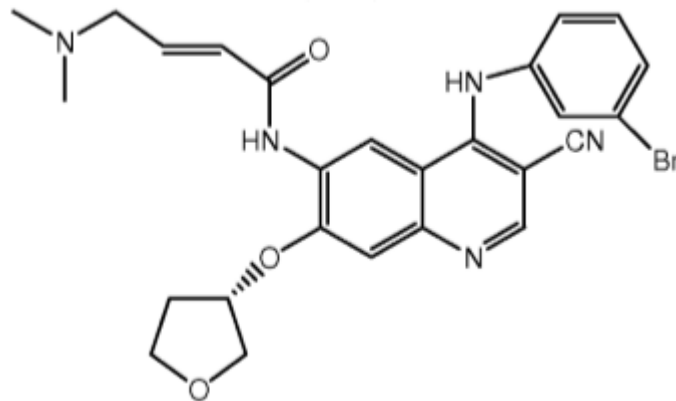
5



Ejemplo 156

(S,E)-N-(4-(3-BROMOFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 536

10

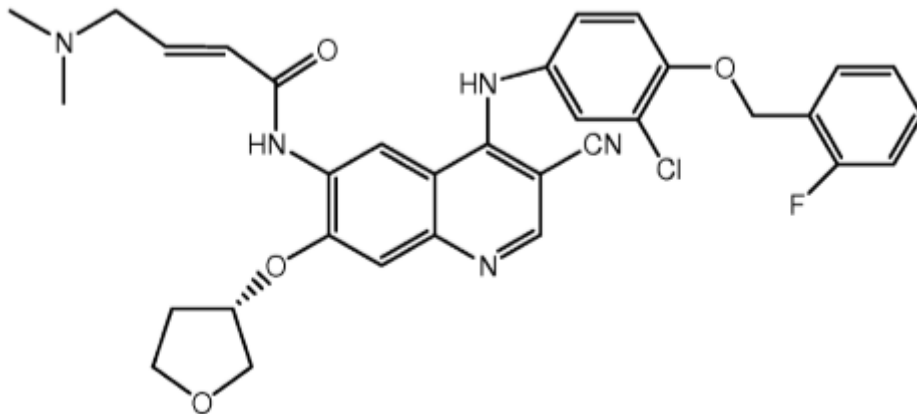


15

Ejemplo 157

(S,E)-N-(4-(4-(2-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 616

20

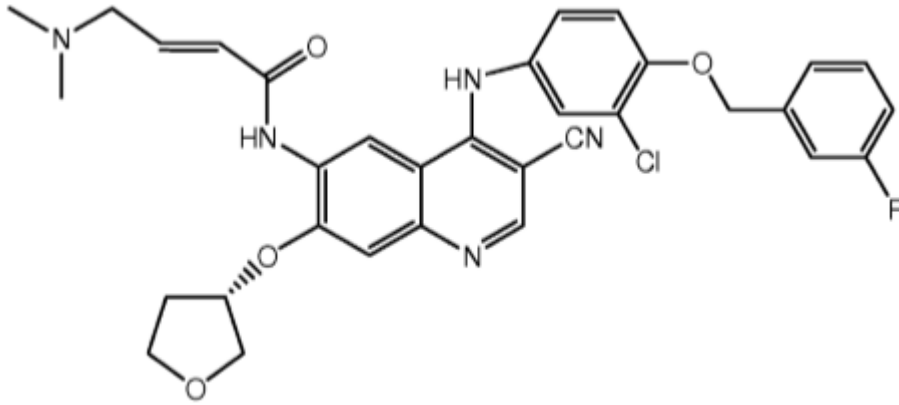


25

Ejemplo 158

(S,E)-N-(4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO) BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 616

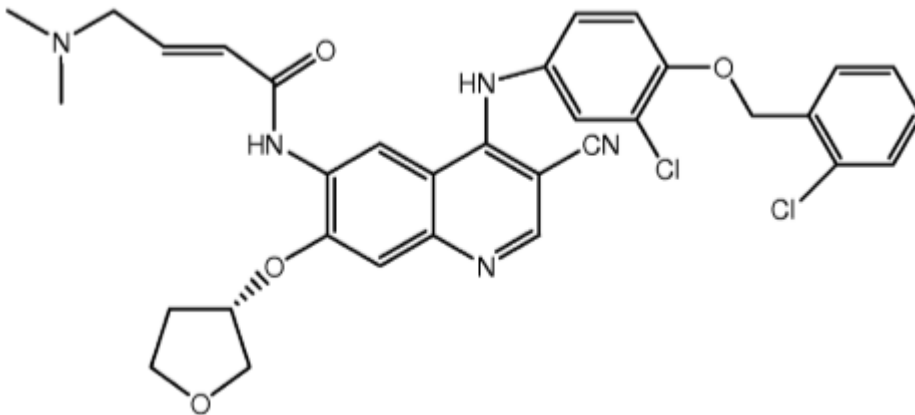
5



Ejemplo 159

(S,E)-N-(4-(4-(2-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 632

10

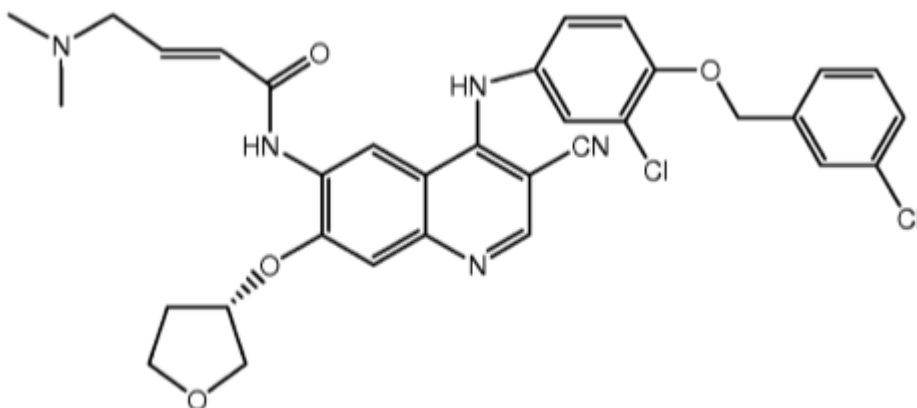


15

Ejemplo 160

(S,E)-N-(4-(4-(3-CLOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 632

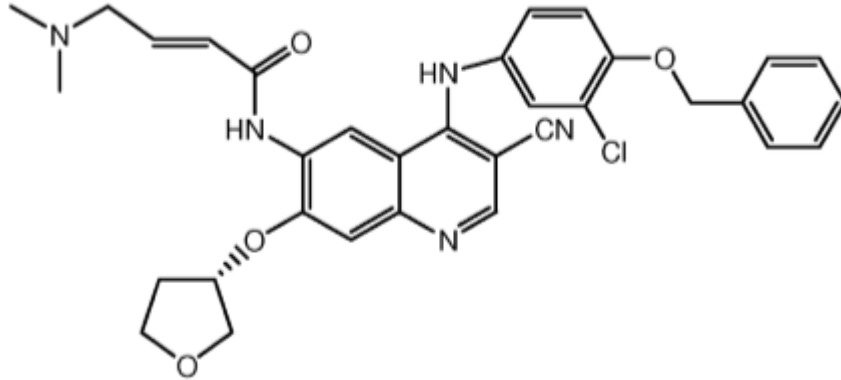
20



Ejemplo 161

(S,E)-N-(4-(4-(BENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 598

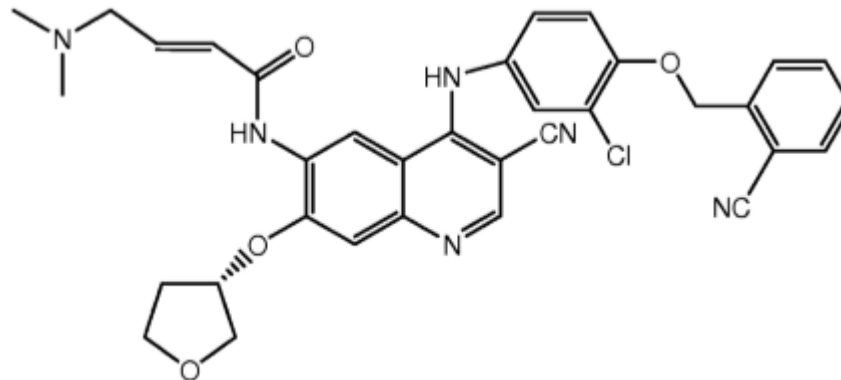
5



Ejemplo 162

(S,E)-N-(4-(4-(2-cyanobenzyl oxy)-3-chlorophenylamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-ilo-xi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida
EM (M+1): 623

10

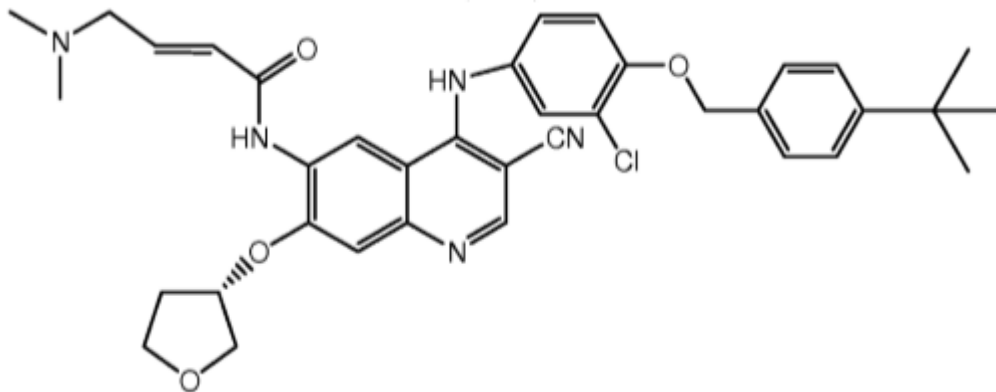


15

Ejemplo 163

(S,E)-N-(4-(4-(4-terc-butylbenzilo-xi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-ilo-xi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida
EM (M+1): 654

20

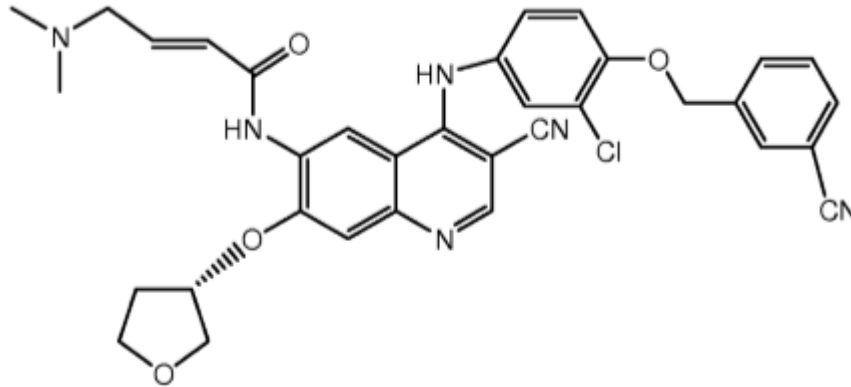


25

Ejemplo 164

(S,E)-N-(4-(4-(3-CIANOBCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 623

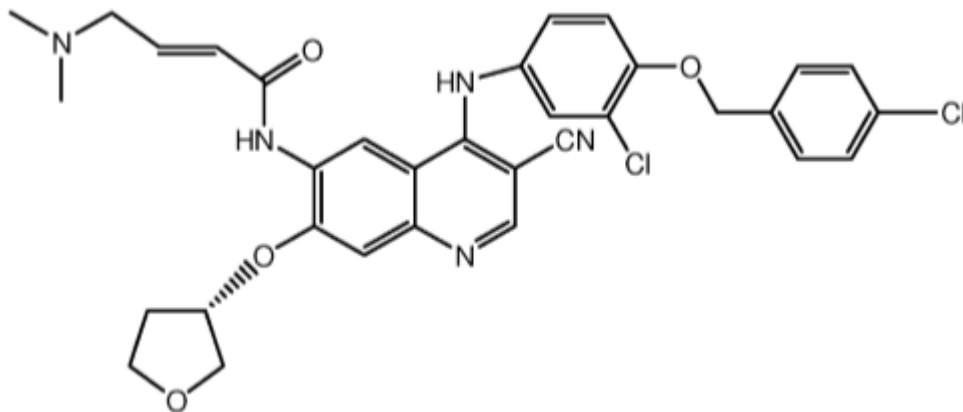
5



Ejemplo 165

(S,E)-N-(4-(4-(4-CLOROBENILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 632

10

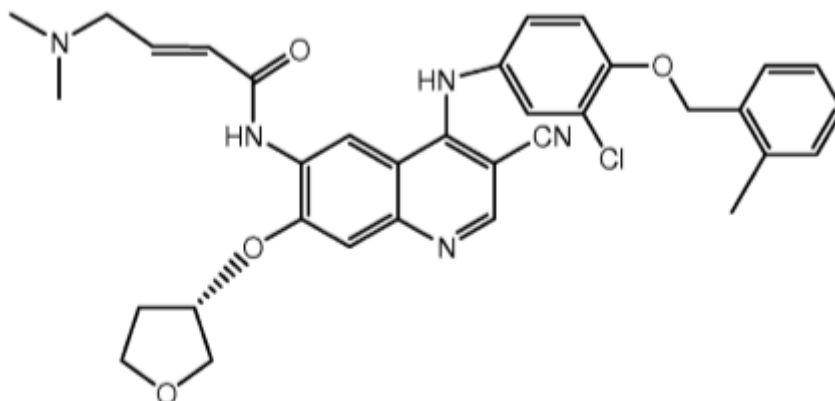


15

Ejemplo 166

(S,E)-N-(4-(4-(2-METILBENILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 612

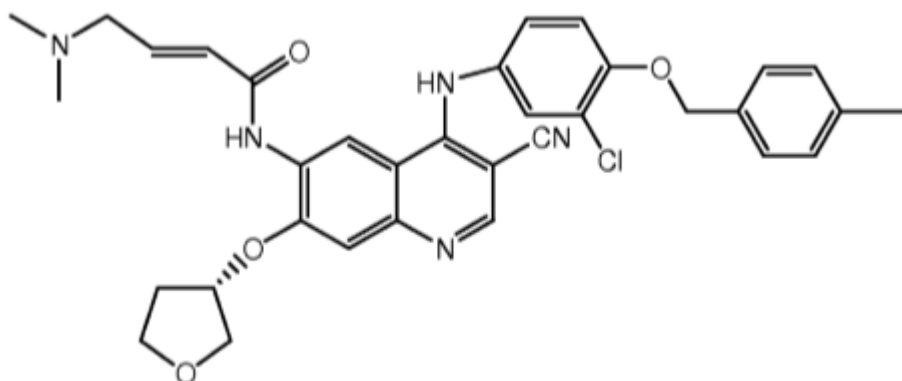
20



Ejemplo 167

(S,E)-N-(4-(4-(4-METILBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 612

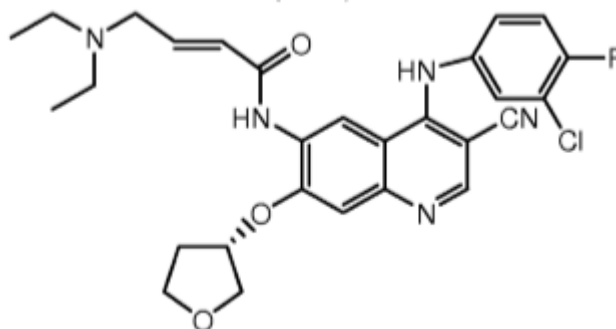
5



Ejemplo 168

(S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 538

10

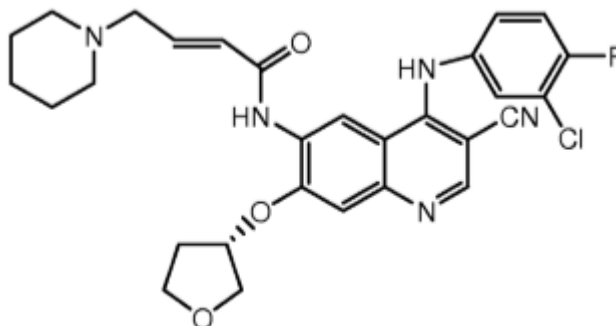


15

Ejemplo 169

(S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(PIPERIDIN-1-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 550

20

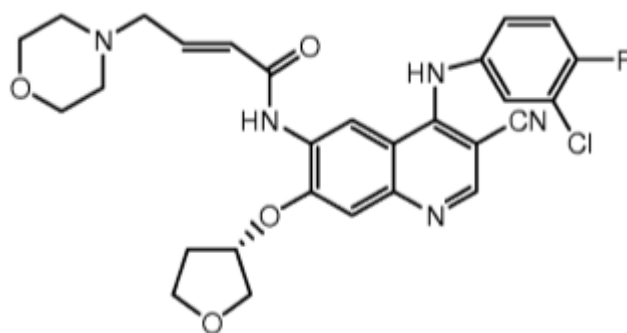


25

Ejemplo 170

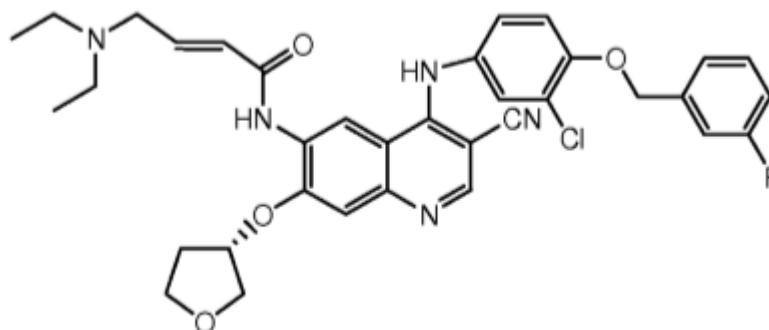
(S,E)-N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(MORFOLIN-4-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 552

30



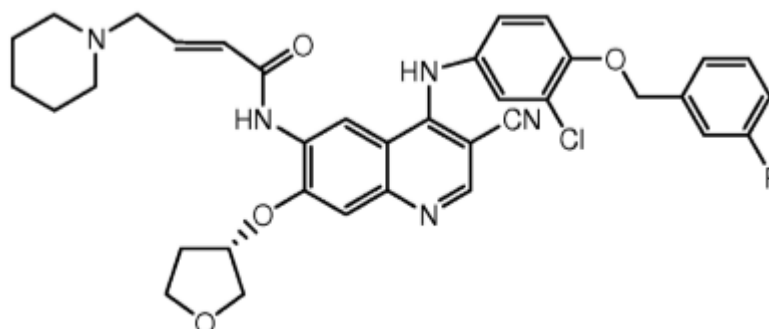
Ejemplo 171

5 (S,E)-N-(4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 644



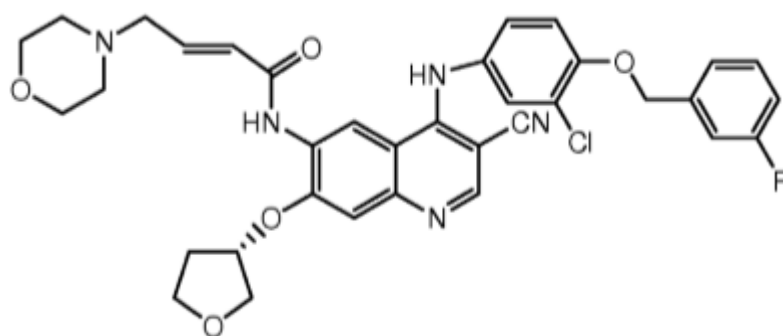
10 **Ejemplo 172**

15 (S,E)-N-(4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(PIPERIDIN-1-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 656

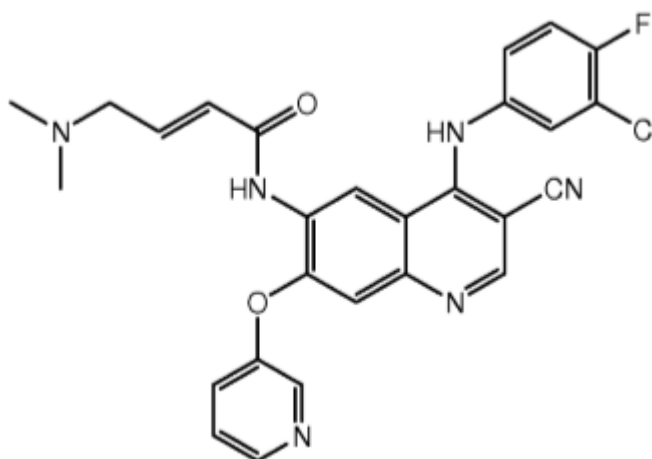


20 **Ejemplo 173**

(S,E)-N-(4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(MORFOLIN-4-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 658

**Ejemplo 174**

- 5 (E)-N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(PIRIDIN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA



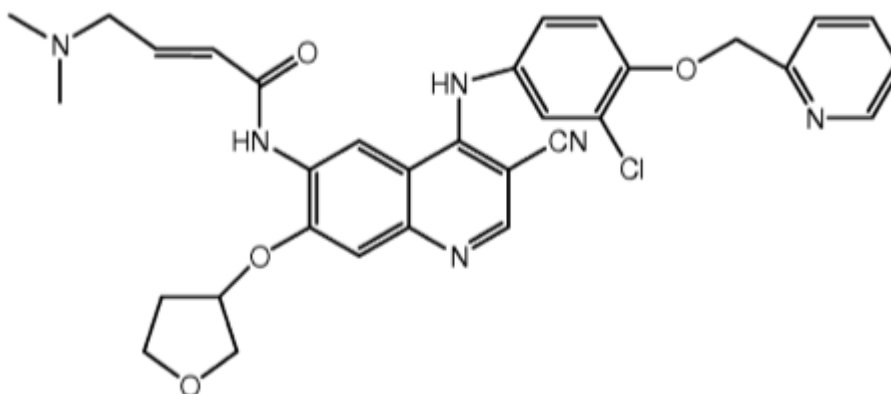
- 10 EM (M+1): 517.

El compuesto se preparó en forma de clorhidrato de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 para determinar la RMN- H^1 (DMSO- d_6): δ 2,732 (s, 3H); 2,744 (s, 3H); 3,945 (t, 2H, $J_1 = 6,0$); 3,955-4,097 (m, 5H); 6,784-6,989 (m, 2H); 7,544-7,621 (m, 3H); 7,781-7,853 (m, 2H); 8,029 (dd, 1H, $J_1 = 1,6$, $J_2 = 8,8$); 8,695 (d, 1H, $J = 4,8$); 8,773 (d, 1H, $J = 2,8$); 9,079 (s, 1H); 9,346 (s, 1H); 10,739 (s, 1H); 11,428 (a, 1H).

15

Ejemplo 175

- 20 (E/Z)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 600

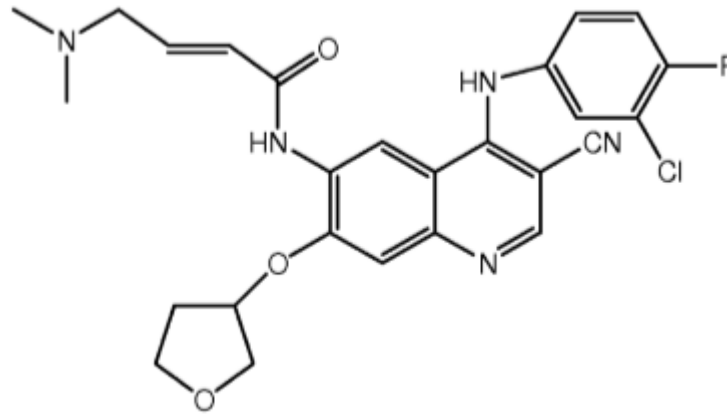


25

Ejemplo 176

(E/Z)-N-(4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 510

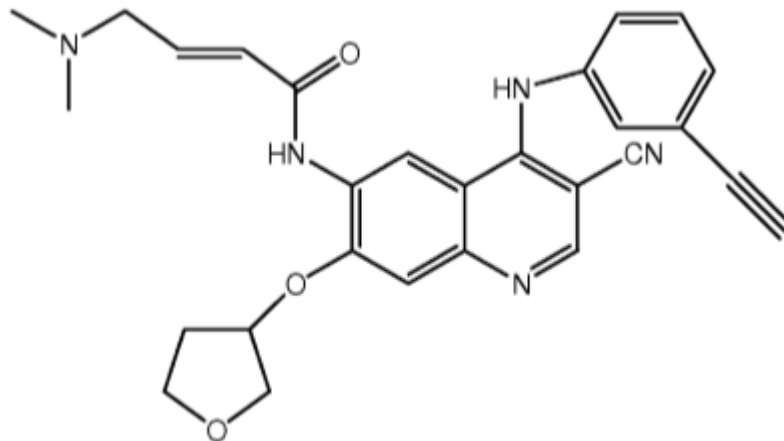
5



Ejemplo 177

(E/Z)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 482

10

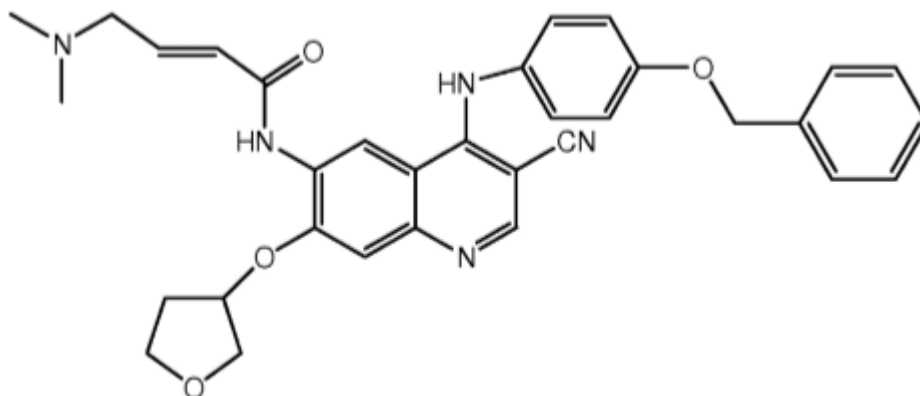


15

Ejemplo 178

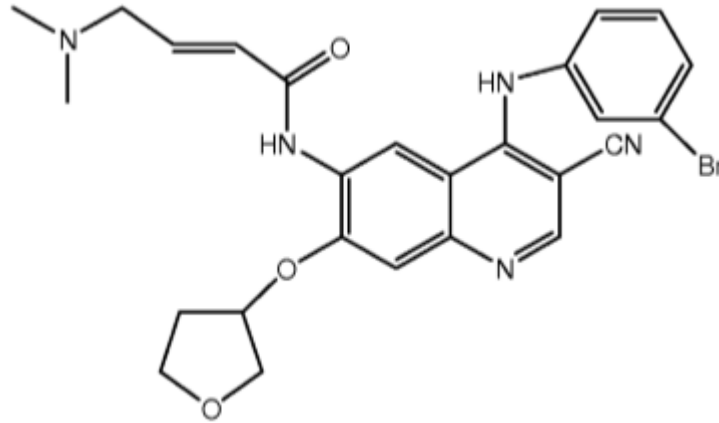
(E/Z)-N-(4-(4-(BENCILOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 564

20



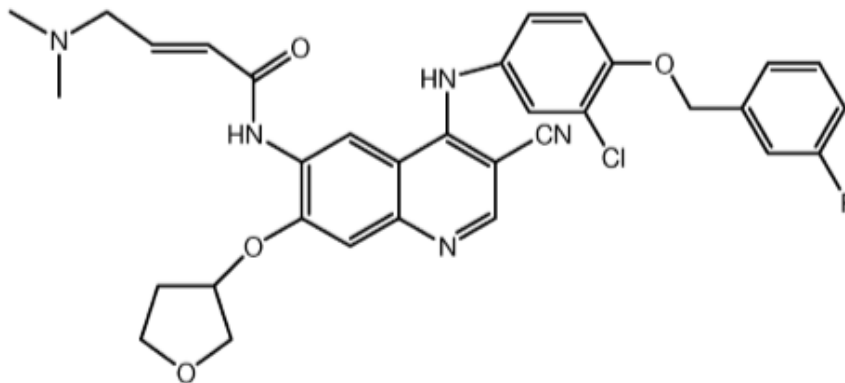
Ejemplo 179

5 (E/Z)-N-(4-(3-BROMOFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 536



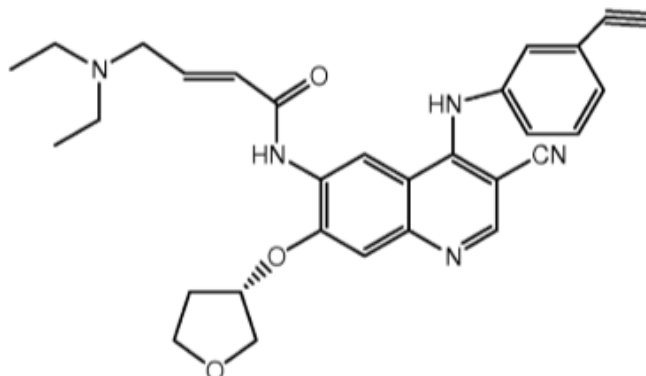
10 **Ejemplo 180**

15 (E/Z)-N-(4-(4-(3-FLUOROBENILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 616



Ejemplo 181

20 (S,E/Z)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINIL-FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 510

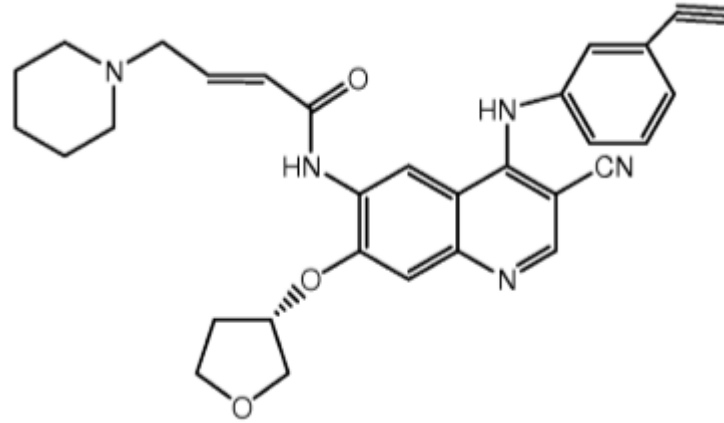


25

Ejemplo 182

(S,E/Z)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINIL-FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(PIPERIDIN-1-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 522

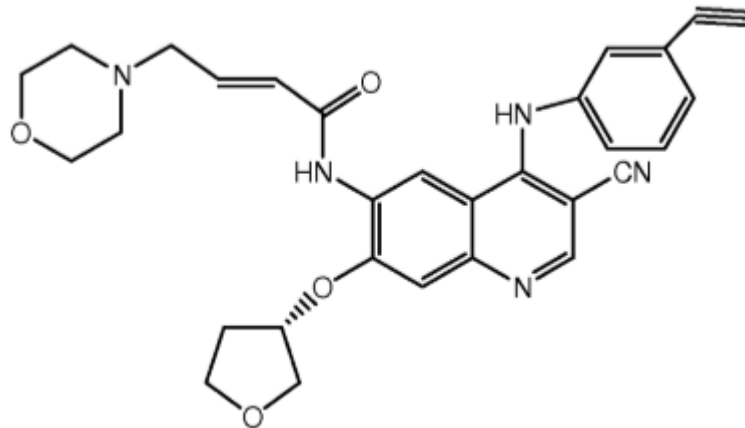
5



Ejemplo 183

(S,E/Z)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINIL-FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(MORFOLIN-4-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 524

10

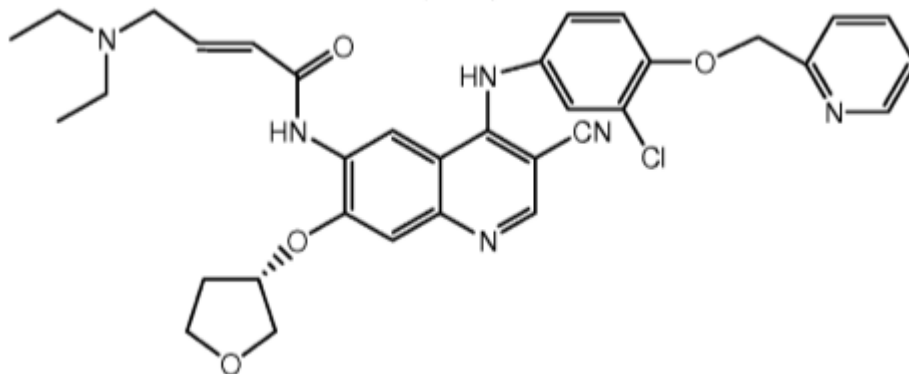


15

Ejemplo 184

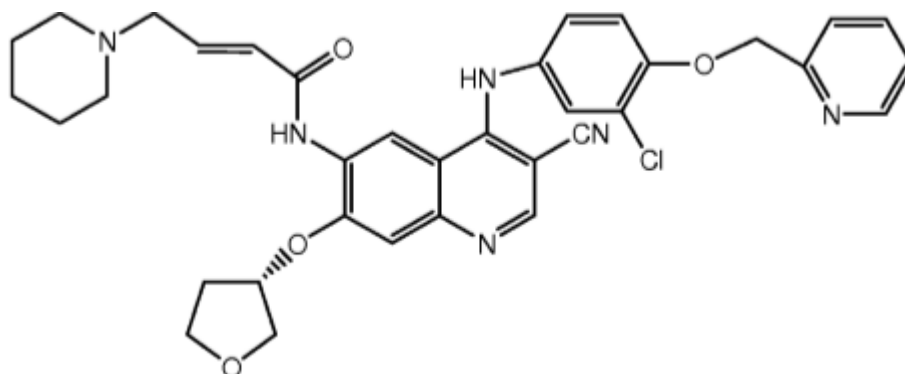
(S,E/Z)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 627

20



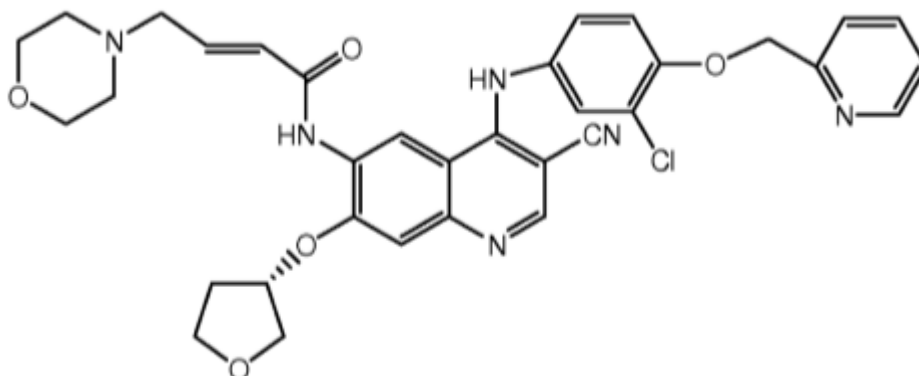
Ejemplo 185

5 (S,E/Z)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(PIPERIDIN-1-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 639

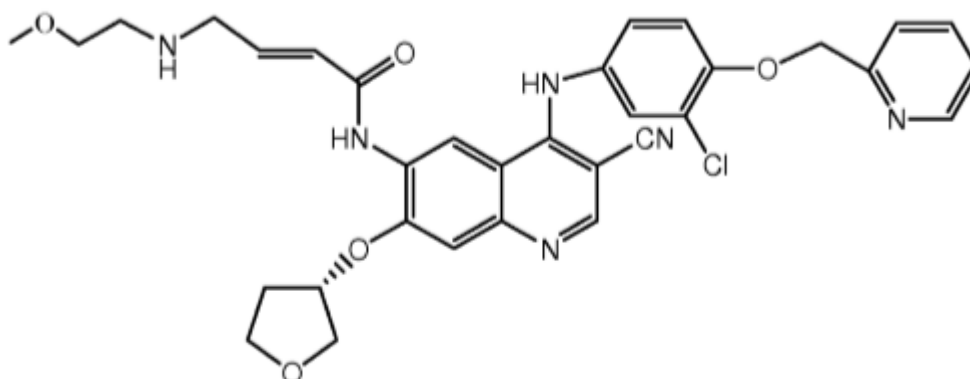
**Ejemplo 186**

10 (S,E/Z)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(MORFOLIN-4-IL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 641

15

**Ejemplo 187**

20 (S,E/Z)-N-(4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-3-CIANO-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(2-METOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 629

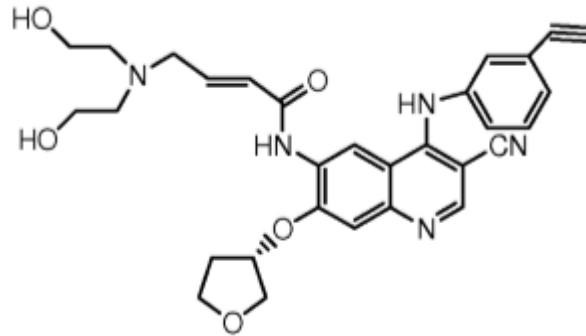


25

Ejemplo 188

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 542

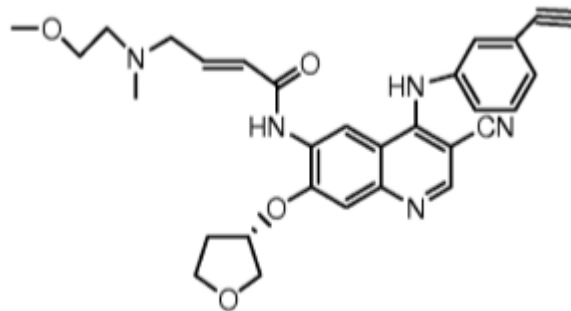
5



Ejemplo 189

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 526

10

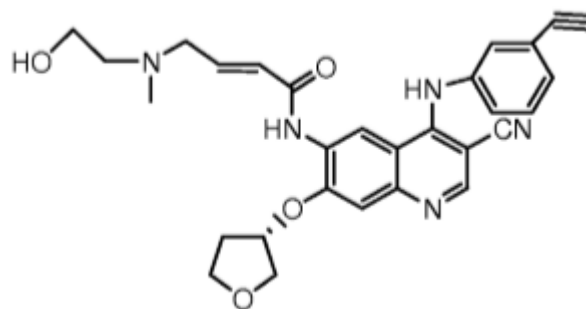


15

Ejemplo 190

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 512

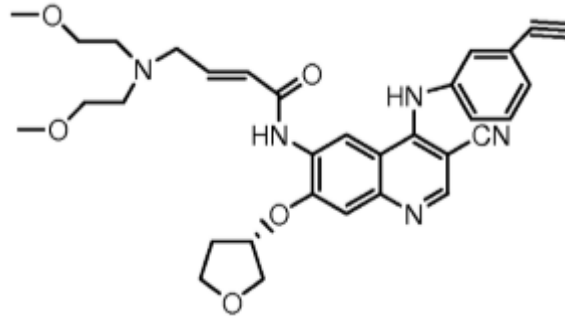
20



Ejemplo 191

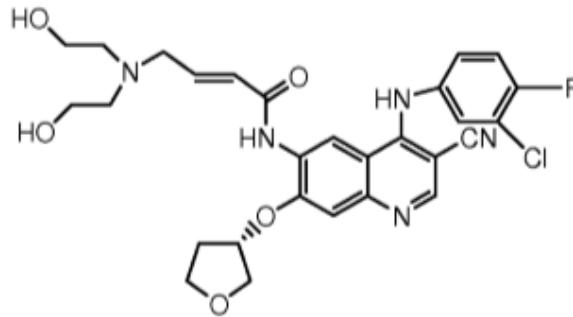
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 570

30



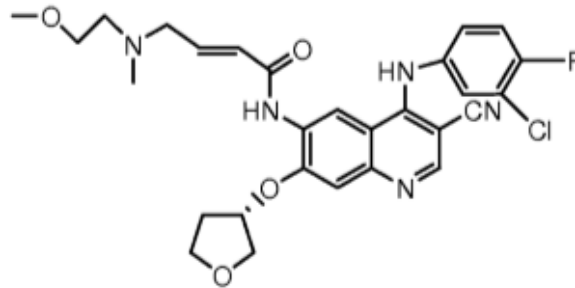
Ejemplo 192

- 5 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 570



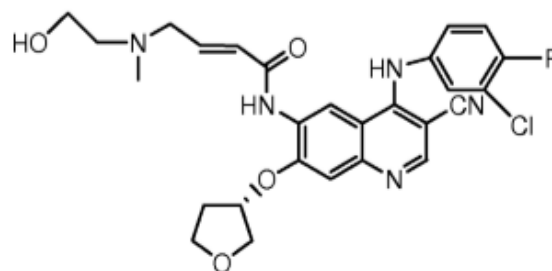
10 **Ejemplo 193**

- 15 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 554



20 **Ejemplo 194**

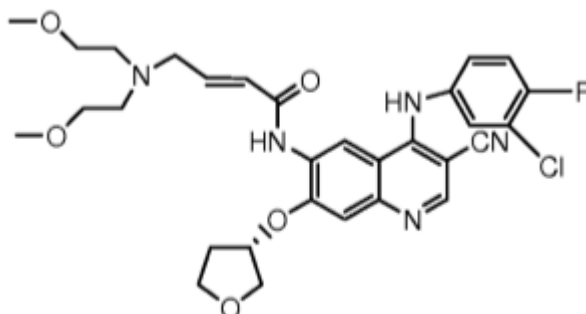
- 25 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 540



Ejemplo 195

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI) QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 598

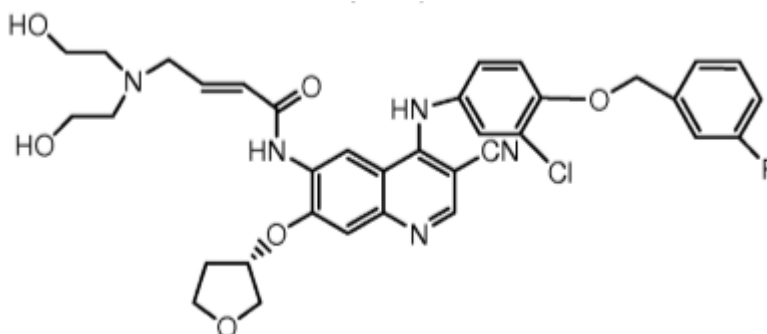
5



Ejemplo 196

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 676

10

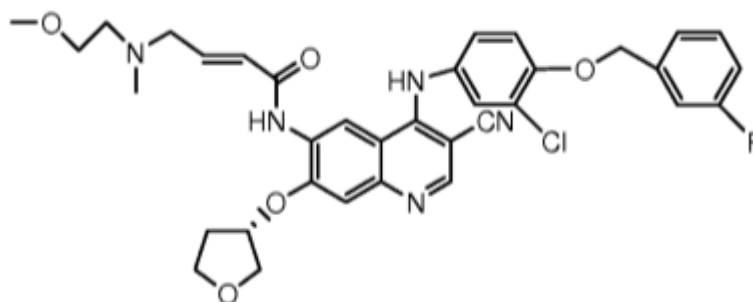


15

Ejemplo 197

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 660

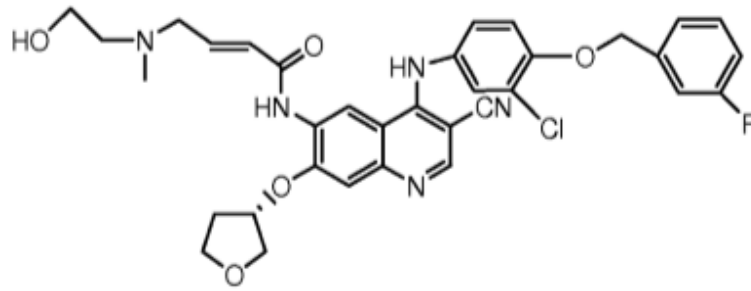
20



Ejemplo 198

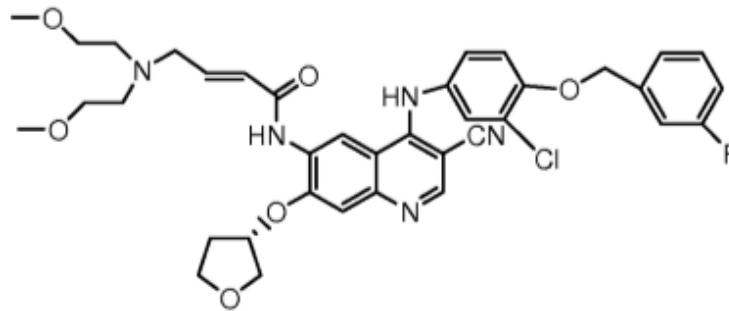
(S,E)-N-(3-CIANO-4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 646

30



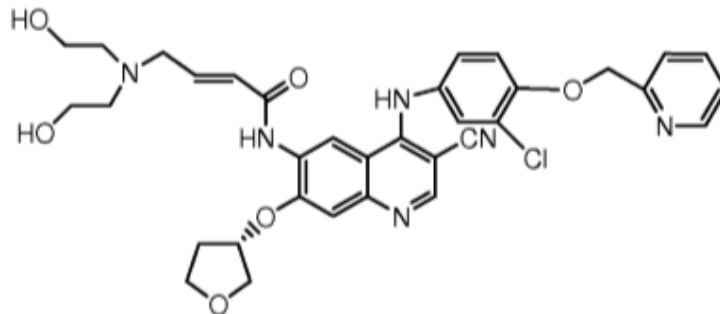
Ejemplo 199

5 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 704



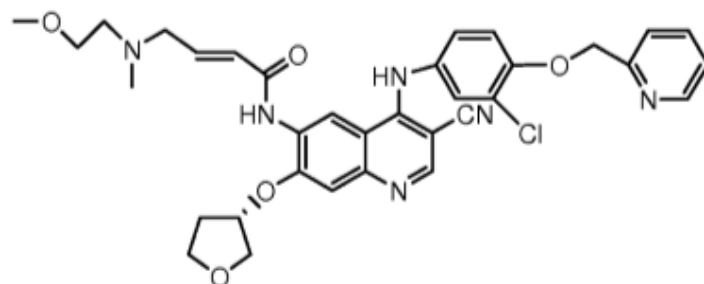
10 **Ejemplo 200**

15 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 589



20 **Ejemplo 201**

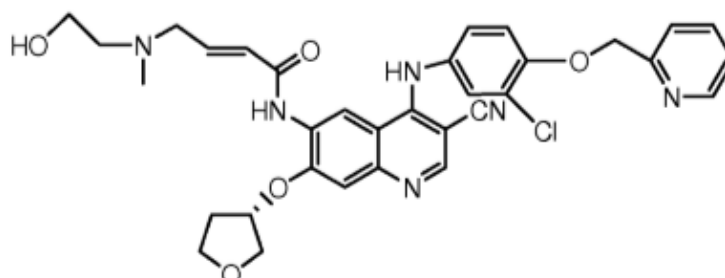
25 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 643



Ejemplo 202

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METILETANOLAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 639

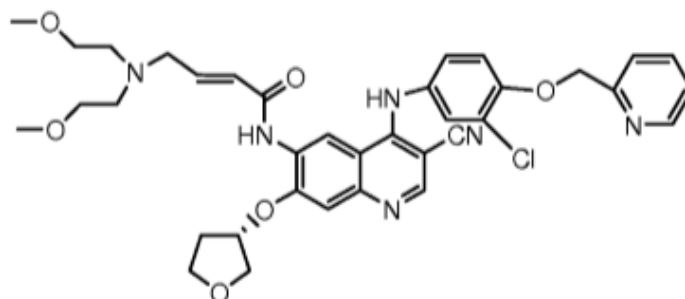
5



Ejemplo 203

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(DIMETOXIETILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 687

10

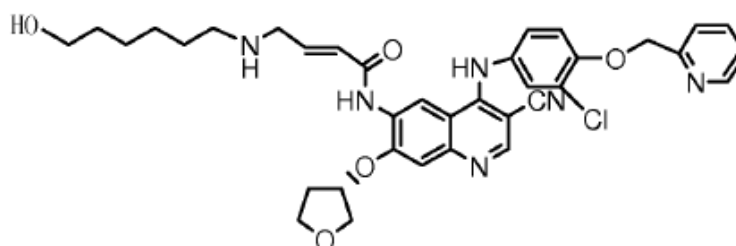


15

Ejemplo 204

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(6-HIDROXIHEXILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 671

20

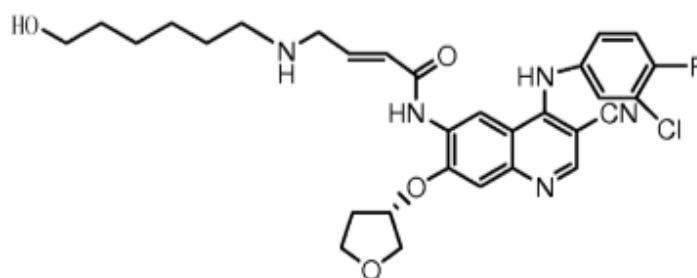


25

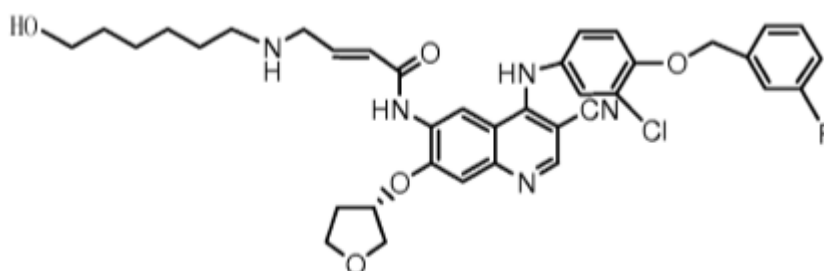
Ejemplo 205

(S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(6-HIDROXIHEXILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 582

30

**Ejemplo 206**

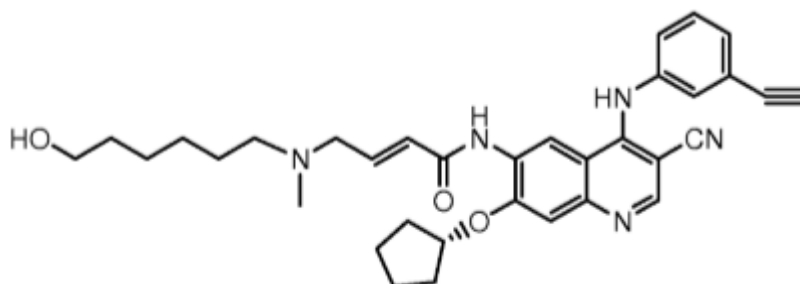
- 5 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(6-HIDROXIHEXILAMINO)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 688



10

Ejemplo 207

- 15 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-ETINILFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METIL-6-AMINO-1-HEXANOLIL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 566

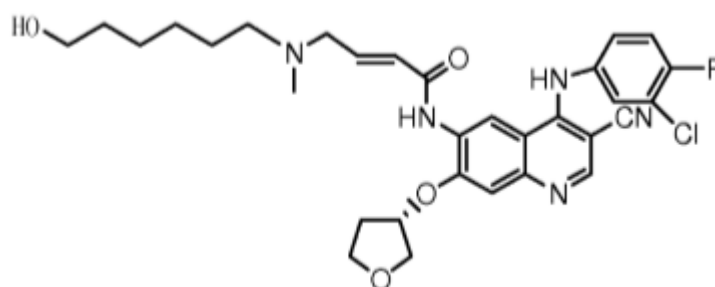


20 Se disolvió (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(6-amino-1-hexanolil)-but-2-enamida (552 mg, 0,001 mol) en DMF (15 ml). La solución se agitó homogéneamente. A la solución se le añadieron yoduro de metilo (156 mg (1,1 mmol), carbonato de potasio anhidro (276 mg, 2 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (11 mg, 0,03 mmol). La mezcla resultante se agitó en la oscuridad a la temperatura ambiente. Después de 48 h, la reacción se detuvo. La solución de reacción se añadió en bicarbonato de sodio saturado (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml) una vez. La fase orgánica se conservó. Se añadió sulfato de magnesio anhidro a la fase orgánica durante media hora. Después de media hora, se retiró el agente de secado. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se purificó con cromatografía en columna (eluyente: cloroformo:metanol = 9:1) para proporcionar un sólido de color amarillo (342 mg). Rendimiento: 60,5 %.

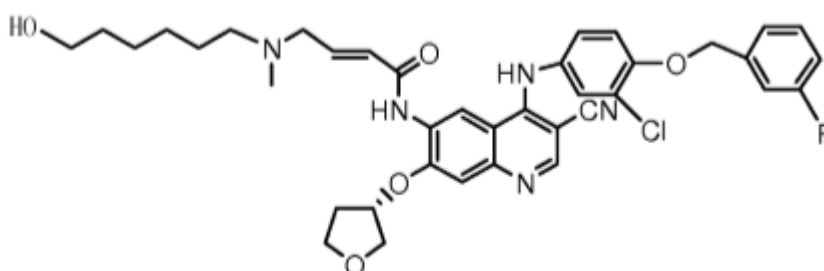
30 Los compuestos de los Ejemplos 208-210 se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 207.

Ejemplo 208

- 35 (S,E)-N-(3-CIANO-4-FLUOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METIL-6-AMINO-1-HEXANOLIL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 596

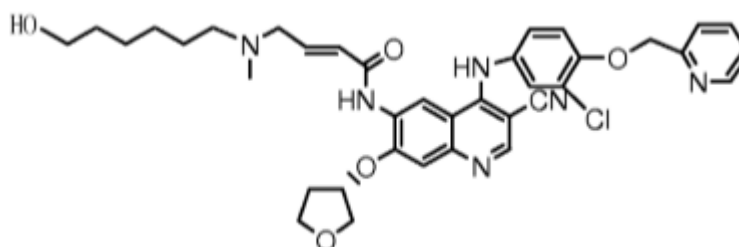
**Ejemplo 209**

- 5 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(4-(3-FLUOROBENCILOXI)-3-CLOROFENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METIL-6-AMINO-1-HEXANOLIL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 702



10 **Ejemplo 210**

- 15 (S,E)-N-(3-CIANO-4-(3-CLORO-4-(PIRIDIN-2-IL-METOXI)FENILAMINO)-7-(TETRAHIDROFURAN-3-IL-OXI)QUINOLIN-6-IL)-4-(N-METIL-6-AMINO-1-HEXANOLIL)-BUT-2-ENAMIDA
EM (M+1): 485

**EJEMPLOS BIOLÓGICOS**

- 20 Las abreviaturas utilizadas en los siguientes ejemplos biológicos son como se indican a continuación: EGFR-TK: fosforilasa receptora del factor de crecimiento epidérmico intracelular; A431 (cepa de células epiteliales de cáncer glandular humano); A549: cepa de células de cáncer de pulmón humano; LoVo: cepa de células de cáncer intestinal humano; NCI-H460: cepa de células de cáncer de pulmón microcítico humano; NCI-N87: cepa de células de cáncer gástrico humano; Sk-Br-3: cepa de células de cáncer de mama humano; SW620: cepa de células de cáncer colorrectal humano; BT-474: cepa de células de cáncer de mama humano; CCRF-CEM/T: células de leucemia celular linfocítica aguda humana resistentes a paclitaxel; Fadu: cepa de células de cáncer de cabeza y cuello humana; BxPC-3: cepa de células de cáncer de páncreas humano; AsPC-1: cepa de células de cáncer de páncreas humano; SK-OV-3: cepa de células de cáncer de ovario humano; NCI-H358: cepa de células de cáncer de pulmón no microcítico humano; NCI-H1650: cepa de células de cáncer de pulmón no microcítico humano; MDA-MB-453: cepa de células de cáncer de mama humano; PGT: tirosina de ácido poliglutámico; PBS: tampón fosfato, pH 7,4; ATP: trifosadenina; TKB: tampón de reacción de tirosina cinasa; SDS: dodecil sulfato de sodio; PBST: PBS que contiene Tween 20 al 0,05 %; BSA: albúmina de suero bovino; HRP: peroxidasa de rábano picante; TMB: 3,3',5,5'-tetrametil bencidina; TDT: ditiotreitól; H₂Odd: agua doblemente destilada; MTT: tetrazol; DMEM: medio de Eagle modificado por Dulbecco; F12: mezcla de nutrientes F12 (jamón); EDTA: ácido etilendiaminetetraacético; RPMI-1640: medio RPMI-1640; FBS: suero bovino fetal; SRB: sulforrodamina; Tris: trihidroxi metil amino metano; EMEM: medio esencial mínimo con sales de Earle; NEAA: aminoácido no esencial; 5A de McCoy: Medio 5A de McCoy; HEPES: ácidos hidroxietilpiperazina etanosulfónicos; DMSO: dimetilsulfóxido.
- 35

Ejemplo biológico 1

Ensayo de inhibición del crecimiento de células A431 (Ensayo MTT)

I. Materiales de ensayo

- 5
1. Cepas de células: A431 (cepas de células de adenocarcinoma epitelial humano);
 2. MTT; compuestos antitumorales; DMSO

II. Reactivos y materiales consumibles

- 10
- Medio de cultivo: DMEM al 45 %, F12 al 45 % + FBS al 10 %;
 Se formuló solución de pancreatina (0,25 % (p/v) con PBS, se añadió EDTA 0,53 mM en la formulación);
 PBS;
 Placa de cultivo de 96 pocillos
- 15

III. Proceso de ensayo

- 20
1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente;
 2. La solución de cultivo se aspiró. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
 3. El PBS se aspiró y se añadieron 2 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 1 min;
 4. La pancreatina se aspiró y la placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 15 min a 37 °C;
 5. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión celular uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 2500 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía el compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 68 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.
 6. La solución de cultivo se aspiró;
 7. Se añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía MTT 0,5 mg/ml en cada pocillo y se incubaron durante 4 h;
 8. La solución de cultivo se aspiró con cuidado;
 9. Se añadieron 100 µl de DMSO en cada pocillo y se hicieron vibrar para disolverse;
 10. Se determinaron valores de DO a 490 nM.
- 35

IV. Resultados y tratamientos

- 40
1. Cálculo de la relación de inhibición relativa
- La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$
 en la que:
 PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;
 n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;
 NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;
 CI₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de CI₅₀ se ajustaron con Origin7.5.
- 45

Tabla 1: Relación de inhibición del crecimiento de algunos compuestos (1 µM) en los Ejemplos en células A431

Compuesto	Relación de inhibición del crecimiento (%)	Compuesto	Relación de inhibición de crecimiento (%)	Compuesto	Relación de inhibición de crecimiento (%)
Ejemplo 3	85	Ejemplo 4	80	Ejemplo 5	85
Ejemplo 8	91	Ejemplo 9	90	Ejemplo 13	89
Ejemplo 15	91	Ejemplo 138	89	Ejemplo 139	90
Ejemplo 140	87	Ejemplo 141	80	Ejemplo 142	75
Ejemplo 143	70	Ejemplo 150	84	Ejemplo 155	82
Ejemplo 157	72	Ejemplo 158	77	Ejemplo 166	69
Ejemplo 167	75	Ejemplo 176	79	Ejemplo 177	81
Ejemplo 180	73	Ejemplo 185	70	Ejemplo 190	79

Tabla 2: actividad de la inhibición del crecimiento (actividad) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células A431

Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)
Ejemplo 4	0,068	Ejemplo 5	0,024	Ejemplo 7	0,160
Ejemplo 8	0,145	Ejemplo 9	0,135	Ejemplo 10	0,222
Ejemplo 11	0,184	Ejemplo 12	0,147	Ejemplo 13	0,158
Ejemplo 174	0,95	Ejemplo 15	0,37	Ejemplo 16	0,358
Ejemplo 17	0,194	Ejemplo 19	0,39	Ejemplo 21	0,081
Ejemplo 138	0,062	Ejemplo 139	0,093	Ejemplo 140	0,026
Ejemplo 141	0,050	Ejemplo 142	0,045	Ejemplo 143	0,059
Ejemplo 144	0,026	Ejemplo 145	0,071	Ejemplo 146	0,053
Ejemplo 149	0,089	Ejemplo 150	0,027	Ejemplo 151	0,061
Ejemplo 152	0,062	Ejemplo 153	0,053	Ejemplo 154	0,162

5 Ejemplo biológico 2

Ensayo de inhibición del crecimiento de células BT-474 (Ensayo SRB)

I. Materiales de ensayo

1. Cepas de células: BT-474 (cepas de células de tumor de mama humano);
2. SRB: disponible de Sigma-Aldrich, número de producto: S9012, número de lote: 047K3751. Se reservó SRB a temperatura ambiente. Se formuló una solución de trabajo al 0,4 % (p/v) con un 1 % de ácido acético glacial. La solución se reservó a la temperatura de 4 °C; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

- Medio de cultivo (EMEM al 90 % + FBS al 10 % + NEAA 0,1 mM, reservado a 4 °C);
- Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);
- PBS;
- FBS (suero bovino fetal);
- Tris;
- Ácido acético glacial;
- Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente. La solución de cultivo se aspiró. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
2. El PBS se aspiró y se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 30 s;
3. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 5 min a 37 °C;
4. Se añadieron 3 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión de una única célula uniforme;
5. La suspensión de células se contó. La suspensión se diluyó a 1×10^5 /ml. La suspensión resultante se desarrolló de manera uniforme en una placa. La placa se incubó en CO₂ al 5 % a 37 °C durante la noche. En el día 2, se añadieron 80 µl de medio de cultivo completo en cada pocillo y después se añadieron 20 µl de solución de cultivo que comprende un compuesto. La mezcla se incubó durante 70 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.
6. La solución de cultivo se aspiró. Se añadieron 100 µl de células fijadas con TCA que se diluyeron al 10 % a cada pocillo. La placa se mantuvo en un frigorífico durante 1 hora a 4 °C.
7. Se succionó el líquido estacionario TCA. Cada pocillo se lavó con 150 µl de H₂O cinco veces;
8. Después de que se limpiara el líquido estacionario, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;
9. Se añadieron 60 µl de solución de tinción SRB en cada pocillo. El pozo se tiñó durante 15 minutos a la temperatura ambiente;
10. La solución de tinción SRB se succionó. Cada pocillo se lavó con 150 µl de ácido acético glacial al 1 % cinco veces;
11. Después de que la solución de tinción SRB se limpiara, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;
12. Se añadieron 100 µl de Tris 10 mM en cada pocillo. La placa se hizo vibrar para disolver SRB;
13. Se determinaron valores de DO a 570 nM.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$

en la que:

PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;

n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;

NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;

CI₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de CI₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 3: relación de inhibición de crecimiento de algunos compuestos (1 µM) de los Ejemplos en células BT-474

Compuesto	Relación de inhibición del crecimiento (%)	Compuesto	Relación de inhibición de crecimiento (%)	Compuesto	Relación de inhibición de crecimiento (%)
Ejemplo 4	79	Ejemplo 5	85	Ejemplo 8	79
Ejemplo 9	78	Ejemplo 13	75	Ejemplo 15	71
Ejemplo 16	72	Ejemplo 138	82	Ejemplo 139	81
Ejemplo 140	85	Ejemplo 141	89	Ejemplo 142	89
Ejemplo 143	87	Ejemplo 145	75	Ejemplo 147	75
Ejemplo 149	79	Ejemplo 150	82	Ejemplo 151	80
Ejemplo 152	78	Ejemplo 156	70	Ejemplo 158	82
Ejemplo 162	80	Ejemplo 166	69	Ejemplo 167	75
Ejemplo 168	86	Ejemplo 169	80	Ejemplo 171	84
Ejemplo 172	62	Ejemplo 173	67	Ejemplo 176	89
Ejemplo 177	87	Ejemplo 180	78	Ejemplo 181	87
Ejemplo 183	75	Ejemplo 184	83	Ejemplo 186	80
Ejemplo 189	85	Ejemplo 192	85	Ejemplo 198	78
Ejemplo 201	80	Ejemplo 203	82	Ejemplo 205	75

Tabla 4: actividad de inhibición del crecimiento (CI₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células BT-474

Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)
Ejemplo 4	0,14 0	Ejemplo 5	0,041	Ejemplo 7	0,309
Ejemplo 9	0,0052	Ejemplo 10	0,0099	Ejemplo 11	0,0079
Ejemplo 12	0,008	Ejemplo 13	0,011	Ejemplo 189	0,108
Ejemplo 15	0,0081	Ejemplo 16	0,035	Ejemplo 17	0,017
Ejemplo 19	0,032	Ejemplo 190	0,267	Ejemplo 21	0,0036
Ejemplo 138	0,003	Ejemplo 139	0,0039	Ejemplo 140	0,033
Ejemplo 141	0,096	Ejemplo 142	0,133	Ejemplo 143	0,149
Ejemplo 144	0,129	Ejemplo 145	0,654	Ejemplo 146	0,236
Ejemplo 149	0,212	Ejemplo 150	0,0049	Ejemplo 151	0,0065
Ejemplo 152	0,0104	Ejemplo 153	0,0072	Ejemplo 154	0,012
Ejemplo 191	0,390				

Ejemplo biológico 3

Ensayo de inhibición del crecimiento de células A549 (Ensayo MTT)

I. Ensayo de Materiales

1. Cepas celulares: A4549 (cepas de células de cáncer de pulmón humano);
2. MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: F12K al 90 % + FBS al 10 %;
Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);
PBS;

III. Proceso de ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente.
2. La solución de cultivo se aspiró. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
- 5 3. El PBS se aspiró. Se añadieron 2 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 1 min;
4. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 2 min a 37 °C;
5. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión celular uniforme. La
- 10 suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 2500 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía el compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.
6. La solución de cultivo se aspiró;
- 15 7. Se añadieron 100 µl de DMSO en cada pocillo y se hacen vibrar para que se disuelvan;
8. Se determinaron valores de DO a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

- 20 1. Cálculo de la relación de inhibición relativa
La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$
en la que:
PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;
- 25 n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;
- NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;
- CI₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de CI₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 5: actividad de inhibición del crecimiento (CI₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en A549 las células

30

Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)
Ejemplo 4	1,25	Ejemplo 5	1,3	Ejemplo 7	3
Ejemplo 8	1,7	Ejemplo 9	1,7	Ejemplo 10	2,3
Ejemplo 11	1,6	Ejemplo 12	2	Ejemplo 13	1,1
Ejemplo 14	1,5	Ejemplo 15	3,9	Ejemplo 16	3,4
Ejemplo 17	2,4	Ejemplo 19	2	Ejemplo 21	0,9
Ejemplo 153	6,4	Ejemplo 138	1,5	Ejemplo 139	0,6
Ejemplo 140	1,6	Ejemplo 141	0,8	Ejemplo 142	1,5
Ejemplo 143	1,5	Ejemplo 144	1	Ejemplo 145	6,7
Ejemplo 146	7	Ejemplo 150	3,8	Ejemplo 151	3,7
Ejemplo 174	3,7				

Ejemplo biológico 4

Ensayo de inhibición del crecimiento de células LoVo (Ensayo MTT)

35

I. Materiales de ensayo

1. Cepas de células: LoVo (cepas de células de cáncer intestinal humano);
2. MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

40

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: RPMI-1640 al 90 % + FBS al 10 %;
Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);
45 PBS;
Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

- 50 1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente;
2. La solución de cultivo se aspiró. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. El PBS se aspiró y se añadieron 2 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 1 min;

4. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 4 min a 37 °C;
5. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión celular uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 3000-4000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.
6. La solución de cultivo se aspiró;
7. Se añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía MTT 0,5 mg/ml en cada pocillo y se incubaron durante 4 h;
8. La solución de cultivo se aspiró con cuidado;
9. Se añadieron 100 µl de DMSO en cada pocillo y se hicieron vibrar para disolverse;
10. Se determinaron valores de DO a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$

en la que:

PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;

n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;

NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;

CI₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de CI₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 6: Actividad de inhibición del crecimiento (CI₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células LoVo

Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)
Ejemplo 4	8,0	Ejemplo 5	8,57	Ejemplo 7	7,0
Ejemplo 8	1,7	Ejemplo 9	1,58	Ejemplo 10	2,0
Ejemplo 11	1,6	Ejemplo 12	2,0	Ejemplo 13	2,0
Ejemplo 14	1,3	Ejemplo 15	2,2	Ejemplo 16	1,8
Ejemplo 17	2,0	Ejemplo 19	2,0	Ejemplo 21	2,0
Ejemplo 138	2,1	Ejemplo 139	2,2	Ejemplo 140	8,8
Ejemplo 141	7,63	Ejemplo 142	8,83	Ejemplo 143	7,5
Ejemplo 144	3,3	Ejemplo 153	5,6	Ejemplo 149	2,3
Ejemplo 150	2,2	Ejemplo 151	1,9	Ejemplo 152	6,6

30 Ejemplo biológico 5

Ensayo de inhibición del crecimiento de células NCI-H460 (Ensayo MTT)

I. Materiales de ensayo

1. Cepas de células: NCI-H460 (cepas de células de cáncer de pulmón microcítico humano);
2. MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: RPMI-1640 al 90 % + FBS al 10 %;
 Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);
 PBS;
 Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente;
2. La solución de cultivo se aspiró. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. El PBS se aspiró. Se añadieron 2 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 1 min;
4. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 2 min a 37 °C;
5. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células

se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión celular uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 2500 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.

6. La solución de cultivo se aspiró;

7. Se añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía MTT 0,5 mg/ml en cada pocillo y se incubaron durante 3 h;

8. La solución de cultivo se aspiró con cuidado;

9. Se añadieron 100 µl de DMSO en cada pocillo y se hicieron vibrar para disolverse;

10. Se determinaron valores de DO a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$

en la que:

PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;

n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;

NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;

CI₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de CI₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 7: Actividad de inhibición del crecimiento (CI₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células NCI-H460

Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)
Ejemplo 4	1,6	Ejemplo 5	1,2	Ejemplo 7	0,94
Ejemplo 8	1,2	Ejemplo 9	1,7	Ejemplo 10	1,7
Ejemplo 11	1,5	Ejemplo 12	0,97	Ejemplo 13	1,8
Ejemplo 14	0,94	Ejemplo 15	1,4	Ejemplo 16	1,1
Ejemplo 17	1,5	Ejemplo 19	1,1	Ejemplo 21	2,7
Ejemplo 174	3,0	Ejemplo 46	4,0	Ejemplo 138	2,2
Ejemplo 140	1,1	Ejemplo 141	2,9	Ejemplo 142	1,04

Ejemplo biológico 6

Ensayo de inhibición del crecimiento de células NCI-N87 (Ensayo MTT)

I. Materiales de ensayo

1. Cepas de células: NCI-N87 (cepas de células de carcinoma gástrico humano);

2. MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: RPMI-1640 al 90 % + FBS al 10 %;

Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);

PBS;

Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente;

2. La solución de cultivo se aspiró. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;

3. El PBS se aspiró. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 1 min;

4. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 12 min a 37 °C;

5. Se añadieron 4,5 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión celular uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 17000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.

6. La solución de cultivo se aspiró;
7. Se añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía MTT 0,5 mg/ml en cada pocillo y se incubaron durante 3 h;
8. La solución de cultivo se aspiró con cuidado;
- 5 9. Se añadieron 100 µl de DMSO en cada pocillo y se hicieron vibrar para disolverse;
10. Se determinaron valores de DO a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

10 1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$
 en la que:

PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;

n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;

15 NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;

CI₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de CI₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

20 Tabla 8: Actividad de inhibición del crecimiento (CI₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células NCI-N87

Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)
Ejemplo 4	0,079	Ejemplo 5	0,022	Ejemplo 7	0,113
Ejemplo 8	0,0056	Ejemplo 9	0,0086	Ejemplo 10	0,011
Ejemplo 11	0,011	Ejemplo 12	0,0061	Ejemplo 13	0,0044
Ejemplo 153	0,015	Ejemplo 15	0,0071	Ejemplo 16	0,026
Ejemplo 17	0,021	Ejemplo 19	0,032	Ejemplo 154	0,041
Ejemplo 21	0,0068	Ejemplo 138	0,0044	Ejemplo 139	0,0072
Ejemplo 140	0,015	Ejemplo 141	0,032	Ejemplo 142	0,075
Ejemplo 143	0,089	Ejemplo 144	0,098	Ejemplo 145	0,346
Ejemplo 146	0,189	Ejemplo 149	0,111	Ejemplo 150	0,0066
Ejemplo 151	0,016	Ejemplo 152	0,020		

Ejemplo biológico 7

25 Ensayo de inhibición del crecimiento de células Sk-Br-3 (Ensayo SRB)

I. Materiales de ensayo

1. Cepas de células: Sk-Br-3 (cepas de células de cáncer de mama humano)
- 30 2. SRB: disponible de Sigma-Aldrich, número de producto: S9012, número de lote: 047K3751. Se reservó SRB a temperatura ambiente. Se formuló una solución de trabajo al 0,4 % (p/v) con un 1 % de ácido acético glacial. La solución se reservó a la temperatura de 4 °C; compuestos antitumorales; DMSO.

35 II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: DMEM al 90 % + FBS al 10 %;
 Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);
 PBS;
 Tris;
 40 Ácido acético glacial;
 Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

- 45 1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente. La solución de cultivo se aspiró. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
2. El PBS se aspiró y se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 30 s;
3. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 1,5-2 min a 37 °C;
- 50 4. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión de una única célula uniforme;

5. La suspensión de células se contó. La suspensión se diluyó a 1×10^5 /ml. La suspensión resultante se desarrolló de manera uniforme en una placa a 10000 células/100 µl por pocillo. La placa se incubó en CO₂ al 5 % a 37 °C durante la noche. En el día 2, se añadieron 100 µl de medio de cultivo completo en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 91 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.

6. La solución de cultivo se aspiró. Se añadieron 100 µl de células fijadas con TCA que se diluyeron al 10 % a cada pocillo. La placa se mantuvo en un frigorífico durante 1 hora a 4 °C.

7. Se succionó el líquido estacionario TCA. Cada pocillo se lavó con 150 µl de H₂O cinco veces;

8. Después de que se limpiara el líquido estacionario, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;

9. Se añadieron 60 µl de solución de tinción SRB en cada pocillo. El pozo se tiñó durante 15 minutos a la temperatura ambiente;

10. La solución de tinción SRB se succionó. Cada pocillo se lavó con 150 µl de ácido acético glacial al 1 % cinco veces;

11. Después de que la solución de tinción SRB se limpiara, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;

12. Se añadieron 100 µl de Tris 10 mM en cada pocillo. La placa se hizo vibrar para disolver SRB;

13. Se determinaron valores de DO a 570 nm.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

To: valores de DO del contenido de partida de células cuando las células se desarrollaron en una placa;

PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en pocillos de control sin un compuesto;

Ti: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;

NC: valores de DO de fondo de pocillo en blanco sin un compuesto ni células

(1) Si $T_i > T_o$, muestra que las células siguen creciendo después de que se añadiera un compuesto.

Por tanto:

Relación de células en pocillos de ensayo a pocillos normales (% de crecimiento de células de control) = $(T_i - T_o) / (PC - T_o) \times 100 \%$

La relación IC₅₀ fue la concentración de un compuesto en el punto del 50 %.

(2) Si $T_i < T_o$, muestra que las células mueren gradualmente después de que se añadiera un compuesto.

Por tanto:

Relación de células destruidas a células inoculadas (% de células destruidas) = $(T_i - T_o) / (T_o - NC) \times 100 \%$

CL₅₀ fue el punto de concentración de un compuesto cuando se alcanzó la mitad de la concentración de partida inoculada.

(3) Si $T_i = T_o$, muestra que en presencia de un compuesto, tanto el crecimiento como la muerte de las células tendieron a equilibrarse. La concentración de un compuesto en este punto se define como ICT (inhibición total del crecimiento).

Tabla 9: actividad de inhibición del crecimiento (IC₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células SK-Br-3

Compuestos	IC ₅₀ (µM)	Compuestos	IC ₅₀ (µM)	Compuestos	IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 4	0,148	Ejemplo 5	0,024	Ejemplo 7	0,213
Ejemplo 9	0,015	Ejemplo 10	0,006	Ejemplo 14	0,924
Ejemplo 16	0,036	Ejemplo 17	0,007	Ejemplo 19	0,063
Ejemplo 21	0,0041	Ejemplo 154	0,038	Ejemplo 138	0,0038
Ejemplo 139	0,0052	Ejemplo 140	0,022	Ejemplo 141	0,039
Ejemplo 142	0,117	Ejemplo 143	0,231	Ejemplo 144	0,202
Ejemplo 145	0,831	Ejemplo 146	0,823	Ejemplo 149	0,644
Ejemplo 150	0,011	Ejemplo 151	0,017	Ejemplo 152	0,019
Ejemplo 153	0,0068				

45 Ejemplo biológico 8

Ensayo de inhibición del crecimiento de células SW620 (Ensayo SRB)

I. Materiales de ensayo

Cepas de células: SW620 (cepas de células de cáncer colorrectal humano);

SRB: disponible de Sigma-Aldrich, número de producto: S9012, número de lote: 047K3751. Se reservó RT a temperatura ambiente. Se formuló una solución de trabajo al 0,4 % (p/v) con un 1 % de ácido acético glacial. La solución se reservó a la temperatura de 4 °C; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: L15 al 90 % + FBS al 10 %;
 Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);
 5 PBS;
 Tris;
 Ácido acético glacial;
 Placa de cultivo de 96 pocillos

10 III. Proceso de Ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente. La solución de cultivo se aspiró. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
2. El PBS se aspiró y se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 30 s;
- 15 3. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 1,5-2 min a 37 °C;
4. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión de una única célula uniforme;
- 20 5. La suspensión de células se contó. La suspensión se diluyó a $1,5 \times 10^5$ /ml. La suspensión resultante se desarrolló de manera uniforme en una placa a 15000 células/100 µl por pocillo. La placa se incubó en CO₂ al 5 % a 37 °C durante la noche. En el día 2, se añadieron 100 µl de medio de cultivo completo en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 91 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.
6. La solución de cultivo se aspiró. Se añadieron 100 µl de células fijadas con TCA que se diluyeron al 10 % a cada pocillo. La placa se mantuvo en un frigorífico durante 1 hora a 4 °C.
- 25 7. Se succionó el líquido estacionario TCA. Cada pocillo se lavó con 150 µl de H₂O cinco veces;
8. Después de que se limpiara el líquido estacionario, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;
9. Se añadieron 60 µl de solución de tinción SRB en cada pocillo. El pozo se tiñó durante 15 minutos a la temperatura ambiente;
- 30 10. La solución de tinción SRB se succionó. Cada pocillo se lavó con 150 µl de ácido acético glacial al 1 % cinco veces;
11. Después de que la solución de tinción SRB se limpiara, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;
12. Se añadieron 100 µl de Tris 10 mM en cada pocillo, la placa se hizo vibrar para disolver SRB;
- 35 13. Se determinaron valores de DO a 570 nM.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa
 To: valores de DO del contenido de partida de células cuando las células se desarrollaron en una placa;
 40 PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en pocillos de control sin un compuesto;
 Ti: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;
 NC: valores de DO de fondo de pocillo en blanco sin un compuesto ni células
 (1) Si $T_i > T_o$, muestra que las células siguen creciendo después de que se añadiera un compuesto.

45 Por tanto:

Relación de células en pocillos de ensayo a pocillos normales (% de crecimiento de células de control) = $(T_i - T_o) / (PC - T_o) \times 100 \%$

La relación IC₅₀ fue la concentración de un compuesto en el punto del 50 %.

50 (2) Si $T_i < T_o$, muestra que las células mueren gradualmente después de que se añadiera un compuesto.

Por tanto:

Relación de células destruidas a células inoculadas (% de células destruidas) = $(T_i - T_o) / (T_o - NC) \times 100 \%$

55 CL₅₀ fue el punto de concentración de un compuesto cuando se alcanzó la mitad de la concentración de partida inoculada.

(3) Si $T_i = T_o$, muestra que en presencia de un compuesto, tanto el crecimiento como la muerte de las células tendieron a equilibrarse. La concentración de un compuesto en este punto se define como ICT (inhibición total del crecimiento).

60

Tabla 10: actividad de inhibición del crecimiento (IC₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células SW620

Compuestos	IC ₅₀ (µM)	Compuestos	IC ₅₀ (µM)	Compuestos	IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 4	3,5	Ejemplo 5	1,68	Ejemplo 9	2,1
Ejemplo 21	1,78	Ejemplo 138	1,78	Ejemplo 139	1,9

Compuestos	IC ₅₀ (μM)	Compuestos	IC ₅₀ (μM)	Compuestos	IC ₅₀ (μM)
Ejemplo 140	2,3	Ejemplo 141	1,4	Ejemplo 142	2,3

Ejemplo biológico 9

Ensayo de inhibición del crecimiento de células CCRF-CEM/T (Ensayo MTT)

5

I. Materiales de ensayo

Cepas de células: CCRF-CEM/T (células de leucemia celular linfocítica aguda humana);
MTT; compuestos antitumorales; DMSO

10

II. Reactivos y materiales de consumo

Medio de cultivo: RPMI-1640 al 90 % + FBS al 10 %;
PBS;
Placa de cultivo celular de 96 pocillos;
Solución de lisado de triple: SDS del 10 %, isobutanol al 5 %, HCl 0,012 M.

15

III. Proceso de ensayo

20

1. Se cultivaron células hasta la fase exponencial. Las células eran células en suspensión;
2. Las células se recogieron por centrifugación. Las células resultantes se resuspendieron en un medio de cultivo completo a una concentración deseada. La suspensión de células se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 20000 células por pocillo. Se añadió un compuesto en el pocillo de manera que el volumen final del sistema fuera de 120 μl. El sistema se incubó adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.

25

7. Se añadieron 30 μl de solución de cultivo sin suero que contiene MTT 2,5 mg/ml en cada pocillo, y se incubaron durante 3 h;

8. Se añadieron 150 μl de solución lisado triple en cada pocillo y se colocaron para disolverse a la temperatura ambiente;

9. Se determinaron valores de DO a 570 nM.

30

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$

35

en la que:

PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;

n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;

NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;

40

CI₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de CI₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 11: actividad de inhibición del crecimiento (CI₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células CCRF-CEM/T

Compuestos	CI ₅₀ (μM)	Compuestos	CI ₅₀ (μM)	Compuestos	CI ₅₀ (μM)
Ejemplo 2	1,8	Ejemplo 4	5,8	Ejemplo 5	9
Ejemplo 158	1,1	Ejemplo 138	5,6	Ejemplo 139	1,4
Ejemplo 140	7,9	Ejemplo 141	9,1	Ejemplo 142	6,6
Ejemplo 150	3,76	Ejemplo 151	3,6		

45

Ejemplo biológico 10

Ensayo de inhibición del crecimiento de células Fadu (Ensayo MTT)

50

I. Materiales de ensayo

Cepas de células: Fadu (cepas de células de cáncer de cabeza y cuello humano);
MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: EMEM al 90 % + FBS al 10 %;
 Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);
 PBS;
 Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente;
2. La solución de cultivo se aspiró. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. El PBS se aspiró. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 1 min;
4. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 5 min a 37 °C;
5. Se añadieron 4,5 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión celular uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 6000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.
6. La solución de cultivo se aspiró;
7. Se añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía MTT 0,5 mg/ml en cada pocillo y se incubaron durante 3 h;
8. La solución de cultivo se aspiró con cuidado;
9. Se añadieron 100 µl de DMSO en cada pocillo y se hicieron vibrar para disolverse;
10. Se determinaron valores de DO a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa
 La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$
 en la que:
 PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;
 n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;
 NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;
 CI₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de CI₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 12: Actividad de inhibición de crecimiento (CI₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células Fadu

Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)
Ejemplo 2	149	Ejemplo 4	331	Ejemplo 143	127
Ejemplo 7	474	Ejemplo 8	188	Ejemplo 9	219
Ejemplo 11	187	Ejemplo 12	202	Ejemplo 13	300
Ejemplo 15	260	Ejemplo 138	101	Ejemplo 139	201
Ejemplo 144	103	Ejemplo 145	194	Ejemplo 146	200
Ejemplo 149	163	Ejemplo 150	207	Ejemplo 151	244
Ejemplo 152	170	Ejemplo 153	231	Ejemplo 154	324
Ejemplo 142	115	Ejemplo 158	119		

Ejemplo biológico 11

Ensayo de inhibición del crecimiento de células BxPC-3 (Ensayo MTT)

I. Materiales de ensayo

Cepas de células: BxPC-3 (cepas de células de cáncer de páncreas humano);
 MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: RPMI-1640 al 90 % + FBS al 10 %;
 Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);
 PBS;

Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

- 5 1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente;
2. La solución de cultivo se aspiró. Se añadió dentro de la placa, se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. El PBS se aspiró. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 1 min;
4. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 5 min a 37 °C;
- 10 5. Se añadieron 4,5 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión celular uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 5000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.
- 15 6. La solución de cultivo se aspiró;
7. Se añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía MTT 0,5 mg/ml en cada pocillo y se incubaron durante 3 h;
8. La solución de cultivo se aspiró con cuidado;
- 20 9. Se añadieron 100 µl de DMSO en cada pocillo y se hicieron vibrar para disolverse;
10. Se determinaron valores de DO a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

- 25 1. Cálculo de la relación de inhibición relativa
 La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$
 en la que:
 PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;
 n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;
- 30 NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;
 CI₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de CI₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 13: Actividad de inhibición de crecimiento (CI₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células BxPC-3

Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)
Ejemplo 131	306	Ejemplo 138	337	Ejemplo 139	188
Ejemplo 142	416				

Ejemplo biológico 12

40 Ensayo de inhibición del crecimiento de células AsPC-1 (Ensayo MTT)

I. Materiales de ensayo

- 45 Cepas de células: AsPC-1 (cepas de células de cáncer de páncreas humano);
 MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

- 50 Medio de cultivo: RPMI-1640 al 90 % + FBS al 10 %;
 Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);
 PBS;
 Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

- 55 1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente;
2. La solución de cultivo se aspiró. Se añadió dentro de la placa, se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. El PBS se aspiró. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 1 min;
- 60 4. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 7,5 min a 37 °C;
5. Se añadieron 4,5 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión celular uniforme.

La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 8000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.

- 5 6. La solución de cultivo se aspiró;
- 7. Se añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía MTT 0,5 mg/ml en cada pocillo y se incubaron durante 3 h;
- 8. La solución de cultivo se aspiró con cuidado;
- 9. Se añadieron 100 µl de DMSO en cada pocillo y se hicieron vibrar para disolverse;
- 10 10. Se determinaron valores de DO a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

15 La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = (PC-n)/(PC-NC)×100 %
en la que:

PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;

n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;

20 NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;

CI₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de CI₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 14: Actividad de inhibición de crecimiento (CI₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células ASPC-1

Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)
Ejemplo 2	0,77	Ejemplo 4	1	Ejemplo 142	1,5
Ejemplo 150	0,895	Ejemplo 8	0,878	Ejemplo 9	0,458
Ejemplo 11	1,2	Ejemplo 12	1,2	Ejemplo 13	0,922
Ejemplo 14	1,4	Ejemplo 15	1,1	Ejemplo 16	0,81
Ejemplo 17	1	Ejemplo 19	0,621	Ejemplo 10	1
Ejemplo 138	1	Ejemplo 139	0,422		
Ejemplo 151	0,81	Ejemplo 158	0,44		

Ejemplo biológico 13

Ensayo de inhibición del crecimiento de células SK-OV-3 (Ensayo MTT)

I. Materiales de ensayo

Cepas de células: SK-OV-3 (cepas de células de cáncer de ovario humano);
MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: 5A de McCoy al 90 % + FBS al 10 %;
Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);
PBS;
Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

- 45 1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente;
- 2. La solución de cultivo se aspiró. Se añadió dentro de la placa, se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
- 3. El PBS se aspiró. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 1 min;
- 4. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 5 min a 37 °C;
- 50 5. Se añadieron 4,5 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión celular uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 4000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.
- 55 6. La solución de cultivo se aspiró;

7. Se añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía MTT 0,5 mg/ml en cada pocillo y se incubaron durante 3 h;
8. La solución de cultivo se aspiró con cuidado;
9. Se añadieron 100 µl de DMSO en cada pocillo y se hicieron vibrar para disolverse;
10. Se determinaron valores de DO a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$ en la que:

PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;

n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;

NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;

CI₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de CI₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 15: Actividad de inhibición de crecimiento (CI₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células SK-OV-3

Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)
Ejemplo 2	331	Ejemplo 4	409	Ejemplo 5	195
Ejemplo 9	469	Ejemplo 138	457	Ejemplo 139	371
Ejemplo 140	286	Ejemplo 141	283	Ejemplo 142	553
Ejemplo 189	312				

Ejemplo biológico 14

Ensayo de inhibición del crecimiento de células NCI-H358 (Ensayo MTT)

I. Materiales de ensayo

Cepas de células: NCI-H358 (cepas de células de cáncer de pulmón no microcítico humano); MTT; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: RPMI-1640 al 90 % + FBS al 10 %;

Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);

PBS;

Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente;
2. La solución de cultivo se aspiró. Se añadió dentro de la placa, se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. El PBS se aspiró. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25 % para infiltrar las células durante 1 min;
4. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 5 min a 37 °C;
5. Se añadieron 3 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión celular uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 10000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía un compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.
6. La solución de cultivo se aspiró;
7. Se añadieron 100 µl de solución de cultivo sin suero que contenía MTT 0,5 mg/ml en cada pocillo y se incubaron durante 3 h;
8. La solución de cultivo se aspiró con cuidado;
9. Se añadieron 100 µl de DMSO en cada pocillo y se hicieron vibrar para disolverse;
10. Se determinaron valores de DO a 490 nM.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$

en la que:

PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;

n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;

NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;

Cl₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de Cl₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 16: Actividad de inhibición de crecimiento (Cl₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células NCI-H358

Compuestos	Cl ₅₀ (μM)	Compuestos	Cl ₅₀ (μM)	Compuestos	Cl ₅₀ (μM)
Ejemplo 138	54	Ejemplo 153	78	Ejemplo 188	110

Ejemplo biológico 15

Ensayo de inhibición del crecimiento de células NCI H1650 (Ensayo SRB)

I. Materiales de ensayo

1. Cepas de células: NCI H1650 (cepas de células de cáncer de pulmón no microcítico humano);
2. SRB, se formuló una solución de trabajo al 0,4 % (p/v) con ácido acético glacial al 1 % y se reservó a 4 °C; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: RPMI1640 al 90 % + FBS al 10 %;

Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación);

PBS;

Tris;

Ácido acético glacial;

Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente.
2. La solución de cultivo se aspiró. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;
3. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25 % a la placa para infiltrar las células;
4. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 3 min a 37 °C;
5. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión de una única célula uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 6000 células/100 μl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 μl de solución de cultivo que comprendía el compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.
6. La solución de cultivo se aspiró. Se añadieron 100 ul de células fijadas con TCA que se diluyeron al 10 % a cada pocillo. La placa se mantuvo en un frigorífico durante 1 hora a 4 °C.
7. Se succionó el líquido estacionario TCA. Cada pocillo se lavó con 150 μl de H₂O cinco veces;
8. Después de que se limpiara el líquido estacionario, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;
9. Se añadieron 60 μl de solución de tinción SRB en cada pocillo. El pozo se tiñó durante 15 minutos a la temperatura ambiente;
10. La solución de tinción SRB se succionó. Cada pocillo se lavó con 150 μl de ácido acético glacial al 1 % cinco veces;
11. Después de que la solución de tinción SRB se limpiara, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;
12. Se añadieron 100 μl de Tris 10 mM en cada pocillo, la placa se hizo vibrar para disolver SRB;
13. Se determinaron valores de DO a 570 nM.

IV. Resultados y tratamientos

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = $(PC-n)/(PC-NC) \times 100 \%$

en la que:

PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;

n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;

NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;

5 Cl₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de Cl₅₀ se ajustaron con Origin7.5.

Tabla 17: Actividad de inhibición de crecimiento (Cl₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células NCI-H1650

10

Compuestos	Cl ₅₀ (µM)	Compuestos	Cl ₅₀ (µM)	Compuestos	Cl ₅₀ (µM)
Ejemplo 9	636	Ejemplo 138	1100	Ejemplo 139	1130
Ejemplo 3	819	Ejemplo 158	760		

Ejemplo biológico 16

Ensayo de inhibición del crecimiento de células MDA-MB-453 (Ensayo SRB)

15

I. Materiales de ensayo

1. Cepas de células: MDA-MB-453 (cepas de células de cáncer de mama humano);

20

2. SRB: se formuló una solución de trabajo al 0,4 % (p/v) con ácido acético glacial al 1 %, se reservó a 4 °C; compuestos antitumorales; DMSO.

II. Reactivos y materiales consumibles

Medio de cultivo: L15 al 90 % + FBS al 10 %;

25

Pancreatina (se formuló una solución al 0,25 % (p/v) con PBS, se añadió 0,53 mM de EDTA en la formulación); PBS;

Placa de cultivo de 96 pocillos

III. Proceso de Ensayo

30

1. Se recogió una placa (10 cm) de células en fase de crecimiento logarítmico cultivadas normalmente.

2. La solución de cultivo se aspiró. La placa se lavó con 5 ml de PBS 1-2 veces;

3. Se añadieron 1,5 ml de pancreatina al 0,25 % a la placa para infiltrar las células;

35

4. La pancreatina se aspiró. La placa de cultivo se colocó en una incubadora. La digestión se realizó durante aproximadamente 3 min a 37 °C;

5. Se añadieron 4 ml de solución de cultivo completa en la placa de cultivo para detener la digestión. Las células se limpiaron cuidadosamente con micropipeta (1 ml) para proporcionar una suspensión de una única célula uniforme. La suspensión se implantó en una placa de cultivo celular de 96 pocillos a 7000 células/100 µl por pocillo. La placa de cultivo se incubó durante la noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. En el día 2, se añadieron 100 µl de solución de cultivo que comprendía el compuesto en cada pocillo y se incubaron adicionalmente durante 72 h en CO₂ al 5 % a 37 °C.

40

6. La solución de cultivo se aspiró. Se añadieron 100 µl de células fijadas con TCA que se diluyeron al 10 % a cada pocillo. La placa se mantuvo en un frigorífico durante 1 hora a 4 °C.

7. Se succionó el líquido estacionario TCA. Cada pocillo se lavó con 150 µl de H₂O cinco veces;

45

8. Después de que se limpiara el líquido estacionario, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;

9. Se añadieron 60 µl de solución de tinción SRB en cada pocillo. El pozo se tiñó durante 15 minutos a la temperatura ambiente;

10. La solución de tinción SRB se succionó. Cada pocillo se lavó con 150 µl de ácido acético glacial al 1 % cinco veces;

50

11. Después de que la solución de tinción SRB se limpiara, la placa se secó al aire a la temperatura ambiente;

12. Se añadieron 100 µl de Tris 10 mM en cada pocillo. La placa se hizo vibrar para disolver SRB;

13. Se determinaron valores de DO a 570 nM.

IV. Resultados y tratamientos

55

1. Cálculo de la relación de inhibición relativa

La relación de inhibición de un compuesto sobre el crecimiento celular = (PC-n)/(PC-NC)×100 %

en la que:

PC: valores de DO de las células después de un crecimiento normal en los pocillos de control sin un compuesto;

60

n: valores de DO de las células después del crecimiento en pocillos de ensayo con un compuesto;

NC: valores de fondo de DO de pocillos de blanco sin un compuesto ni células;

Cl₅₀: concentración de un compuesto en el que la relación de inhibición fue del 50 %. Los valores de Cl₅₀ se

ajustaron con Origin7.5.

Tabla 18: Actividad de inhibición de crecimiento (CI₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos en las células MDA-MB-453

5

Compuestos	CI ₅₀ (µM)	Compuestos	CI ₅₀ (µM)
Ejemplo 5	505	Ejemplo 189	523

Ejemplo biológico 17

Ensayo de inhibición sobre EGFR-TK

10

I. Procedimientos de operación

1. Se diluyó PGT 2 mg/ml con PBS a 0,2 mg/ml. La solución resultante se añadió a placas de ELISA a 50 µl por pocillo. La placa se colocó en un frigorífico a 4 °C y se recubrió durante la noche.
2. La solución de recubrimiento se desechó para detener el recubrimiento. La placa se lavó tres veces con PBS y después se golpeó a sequedad.
3. La placa de ELISA se colocó en un frigorífico a 4 °C, se drenó y se dejó en reposo durante 2 h.
4. El líquido madre de una solución acuosa de cada compuesto se diluyó con agua doblemente destilada cuatro veces, es decir, una concentración deseable. Después, el compuesto se diluyó y se añadió en el pocillo de ELISA correspondiente a 25 µl/pocillo.
5. Se diluyó una solución 4 nM de ATP con agua doblemente destilada 50 veces y después se mezcló suficientemente. La solución resultante se añadió por separado en cada pocillo de ELISA a 25 µl por pocillo (excepto para el control negativo).
6. Se diluyó EGFR cinasa con 2×TKB 800 veces. La solución se añadió en un pocillo de ELISA con 50 µl por pocillo. Después, comenzó la reacción enzimática. La placa de ELISA se colocó inmediatamente en un micro-oscilador y se agitó para reaccionar durante 20 min a la temperatura ambiente.
7. Se añadió un 2 % de SDS en el pocillo de ELISA para detener la reacción mediante la adición de 100 µl de SDS en cada pocillo. La solución se mezcló suficientemente en el micro-oscilador para mezclar suficientemente durante aproximadamente 5 min.
8. La solución de reacción se aspiró. La placa se lavó cuatro veces con PBST. Después de que la placa se golpeará a sequedad, se añadieron 0,25 µg/ml de anticuerpos HRP antifosforilación de tirosina de ratones, que se habían diluido con solución de bloqueo (solución al 3 % de BSA en PBST), en la placa a 100 µl por pocillo. La mezcla se hizo reaccionar durante 30 min a la temperatura ambiente.
9. La solución de reacción de anticuerpos se aspiró. La placa se lavó cuatro veces con PBST. Después de que la placa se golpeará a sequedad, se añadió sustrato de peroxidasa TMB a la placa a 100 µl/pocillo. La mezcla se hizo reaccionar en la oscuridad durante 15 min a la temperatura ambiente.
10. Se añadieron 100 µl de H₂SO₄ 2 N en la placa para detener la reacción cromógena. Después de que se limpiaran las burbujas, se determinaron valores de DO en ELIASA a 450 nm.
11. Fórmula para el cálculo del porcentaje de inhibición:

15

20

25

30

35

40

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \frac{\text{Lectura del lector de infrarrojos (Fármaco)}}{\text{Lectura del lector de infrarrojos (Blanco)}} \times 100$$

Se proporcionan valores de CE₅₀ de algunos compuestos en la Tabla 1.

45

Tabla 19. Actividad de inhibición (CE₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos sobre la fosforilación de EGFR-TK

Compuestos	CE ₅₀ (nM)	Compuestos	CE ₅₀ (nM)	Compuestos	CE ₅₀ (nM)
Ejemplo 4	42	Ejemplo 5	44	Ejemplo 9	135
Ejemplo 46	25	Ejemplo 138	110	Ejemplo 21	154

Ejemplo biológico 18

Ensayo de actividad de inhibición sobre la enzima Her2

50

I. Materiales de ensayo

1. Cinasa Her2, Cell Signaling Tech, n.º 7382, Lote 2, reservada a -80 °C;
2. Placa de Elisa, Nunc Maxisorp, 442404;
3. Los compuestos de ensayo y los compuestos de control se prepararon por los solicitantes;

55

II. Reactivos de ensayo

1. PBS: 8 g/l de NaCl, 0,2 g/l de KCl, 2,9 g/l de Na₂HPO₄•12H₂O, 0,2 g/l de KH₂PO₄;
2. PBST: PBS + Tween 20 al 0,05 % (v/v);
3. Líquido de confinamiento: 3 % de BSA en PBS;
4. Tampón HEPES (2×): HEPES 50 mM, MgCl₂ 20,0 mM, MnCl₂ 1 mM, Na₃VO₄ 0,2 mM, se ajustó al pH de 7,4 con NaOH;
5. PGT, Sigma, n.º de catálogo P0275): 2 mg/ml de solución madre se preparó disolviendo PBS, se reservó a -20 °C.
6. ATP: se preparó 4 nM de solución madre disolviendo H₂Odd, se reservó a -20 °C;
7. HRP antifosforilación de tirosina de ratones: Invitrogen-037720, 0,5 mg/ml, se reservó a 4 °C;
8. TMB: Cell Signaling Tech, n.º de catálogo 7004L;
9. DTT: se preparó 2,5 M de solución madre con H₂Odd, se reservó a -20 °C. Antes de su uso, se añadió tampón 2xHEPEs en la solución a la concentración final de 1,25 mM.

III. Equipo de ensayo

1. ELÍASA, Bio-Rad, Modelo-680;
2. Lavador de placas, Bio-Rad, Modelo-1575;
3. Frigorífico a 4 °C, Frestech, Modelo-BCD-213KC;
4. Micro-oscilador, Shanghai Yarong Biochemisty Instrument Plant, modelo MM-I;
5. Frigorífico a -80 °C, Haier, Modelo DW-86L386.

IV. Proceso de ensayo

1. Se diluyeron 2 mg/ml de PGT con PBS a 0,2 mg/ml. Se añadieron 60 µl de la solución resultante en cada pocillo. La placa de ELISA se colocó en un frigorífico a 4 °C durante la noche y se recubrió durante la noche;
2. La solución de recubrimiento se desechó para detener el recubrimiento. La placa se lavó cuatro veces con PBS y después se golpeó a sequedad;
3. La placa de ELISA se colocó en un frigorífico a 4 °C, se drenó y se puso dejó reposar durante 3 h.
4. Se diluyeron 2 nM de solución acuosa de cada compuesto con H₂Odd a una concentración deseable. Después, la solución se añadió en el pocillo de ELISA correspondiente a 25 µl/pocillo;
5. Se diluyeron 2 nM de solución de ATP con H₂Odd 25 veces y después se mezclaron suficientemente. La solución resultante se añadió por separado en cada pocillo de ELISA a 25 µl por pocillo (se añadieron 25 µl de H₂Odd en el control negativo);
6. Se diluyó cinasa Her2 con 2×TKB 800 veces. La solución resultante se añadió en el pocillo de ELISA a 50 µl por pocillo. Después, la reacción enzimática comenzó. Además, la placa de ELISA se colocó inmediatamente en un micro-oscilador. La reacción se realizó durante 8 min a la temperatura de 4 °C;
7. Se añadió un 2 % de SDS en el pocillo de ELISA para detener la reacción mediante la adición de 100 µl de SDS en cada pocillo. La solución se mezcló suficientemente en el micro-oscilador para mezclarse suficientemente durante aproximadamente 5 min;
8. La solución de reacción se aspiró. La placa se lavó cuatro veces con PBST. Después de que la placa se golpeará a sequedad, se añadieron 0,25 µg/ml de HRP antifosforilación de tirosina de ratones que se había diluido con líquido de confinamiento en la placa a 100 µl por pocillo, y después se hizo reaccionar durante 30 min a la temperatura ambiente.
9. La solución de reacción de anticuerpo se aspiró. La placa se lavó seis veces con PBST. Después de que la placa se golpeará a sequedad, se añadió sustrato de TMB peroxidasa en la placa a 100 µl/pocillo, y después se hizo reaccionar en la oscuridad durante 15 min a la temperatura ambiente;
10. Se añadieron 100 µl de H₂SO₄ 2 N en la solución para detener la reacción cromógena. Después de que se limpiaran las burbujas, la solución se midió en ELISA a 450 nm.

V. Método de procesamiento de datos

Se convirtieron valores de DO en relaciones de inhibición relativa de acuerdo con la siguiente fórmula:
 Relación de inhibición relativa = $[1 - (\text{valores del experimento} - \text{valores medios de NC}) / (\text{valores medios de PC} - \text{valores medios de NC})] \times 100 \%$
 en la que:
 PC: Grupo de células que crecen normalmente en pocillos de control sin un compuesto;
 NC: Grupo de blanco sin un compuesto ni células.

La actividad de inhibición de algunos compuestos sobre Her-2 se midió como se proporciona en la Tabla 2.

Tabla 20: Actividad de inhibición (CE₅₀) de algunos compuestos de los Ejemplos sobre Her-2

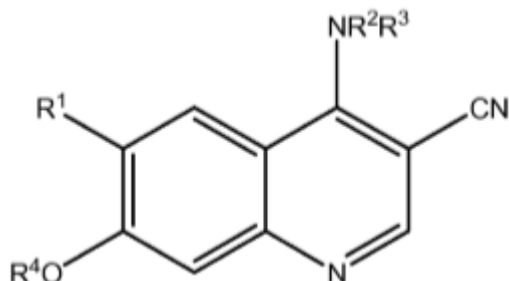
Compuestos	CE ₅₀ (nM)	Compuestos	CE ₅₀ (nM)	Compuestos	CE ₅₀ (nM)
Ejemplo 4	161	Ejemplo 5	96	Ejemplo 9	221
Ejemplo 21	234	Ejemplo 42	291	Ejemplo 138	244
Ejemplo 140	110				

En vista de lo anterior, los compuestos de la invención tienen una excelente actividad de inhibición del receptor tirosina cinasa, especialmente de la familia erbB, más especialmente EGFR y Her.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

5



en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆, alquinilacilamino C₂-C₆, arilacilamino C₆-C₁₈ y amino sustituido con alquilo C₁-C₆;

10

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈ y heteroariloxi C₅-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilacilamino C₆-C₁₈, arilsulfonilamino C₆-C₁₈, heteroarilacilamino C₅-C₁₈, cicloalquilacilamino C₃-C₁₀, arilaminoacilo C₆-C₁₈, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈;

15

o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo C₃-C₁₈ sustituido o sin sustituir;

y

R⁴ es heterociclilo C₃-C₁₈ sustituido o sin sustituir o heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir.

20

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es tetrahidrofurano.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

25

en el que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆, alquinilacilamino C₂-C₆, arilacilamino C₆-C₁₈ y amino sustituido con alquilo C₁-C₆; y

30

uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈ y heteroariloxi C₅-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄, arilacilamino C₆-C₁₈, arilsulfonilamino C₆-C₁₈, heteroarilacilamino C₅-C₁₈, cicloalquilacilamino C₃-C₁₀, arilaminoacilo C₆-C₁₈, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈.

35

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

40

en el que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆ y arilacilamino C₆-C₁₈; y uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄ y arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, ariloxi C₆-C₁₈, heteroariloxi C₅-C₁₈ y heteroaralquiloxi C₆-C₂₄.

45

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

en el que:

R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆; y

50

uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en aralquilo C₇-C₂₄ y arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y heteroaralquiloxi C₆-C₂₄.

55

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

en el que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en 4-(dimetilamino)-but-2-enamido, 4-(dietilamino)-but-2-enamido, 4-(piperidin-1-il)-but-2-enamido, 4-(morfolin-4-il)-but-2-enamido, 4-(terc-butilamino)-but-2-enamido, 4-(bencilamino)-but-2-enamido, 4-(N-metilbencilamino)-but-2-enamido, 4-(6-hidroxihexilamino)-but-2-enamido, 4-(2-metoxietilamino)-but-2-enamido, 2-(piperidin-4-iliden)acetamido, 2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamido, 2-(1-etilpiperidin-4-iliden)acetamida, 2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamido, 4-(dietanolamino)-but-2-enamido, 4-(N-metilmetoxietilamino)-but-2-enamido, 4-(N-metiletanolamino)-but-2-enamido, 4-(dimetoxietilamino)-but-2-enamido, 4-(N-metil-6-amino-1-hexanolil)-but-2-enamido, acrilamido, but-2-enamido, 3-metil-but-2-enamido y 2-(pirrolidin-3-iliden)acetamido.

10 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

en el que:

15 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilacilamino C₁-C₆, alquenilacilamino C₂-C₆ y arilacilamino C₆-C₁₈; y uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en halógeno, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄, alquinilo C₂-C₆ y aralquiloxi C₇-C₂₄.

20 8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

en el que:

R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆; y

25 R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo C₃-C₁₈ sustituido o sin sustituir.

9. El compuesto de la reivindicación 8, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

en el que:

30 R¹ es 2-(piperidin-4-iliden)acetamida.

10. El compuesto de la reivindicación 1, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

en el que:

35 R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆; uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; y

40 R⁴ es hexahidropiridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

11. El compuesto de la reivindicación 10, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en el que:

45 R¹ es 2-(piperidin-4-iliden)acetamida; y

uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona entre el grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo es aralquiloxi C₇-C₂₄.

50 12. El compuesto de la reivindicación 10, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en el que:

R¹ es 2-(pirrolidin-3-iliden)acetamido; y

55 uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido con ariloxi C₆-C₁₈, o arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo es aralquiloxi C₇-C₂₄.

13. El compuesto de la reivindicación 1, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

en el que:

R¹ es alquenilacilamino C₂-C₆;

60 uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈; y

65

R⁴ es piridinilo.

14. El compuesto de la reivindicación 13, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en el que:

R¹ es 2-(piperidin-4-iliden)acetamido; y

uno de R² y R³ es H, mientras que el otro se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆-C₁₈ sustituido o sin sustituir, y heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido o sin sustituir, en el que un sustituyente en el arilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂-C₆, halógeno, aralquiloxi C₇-C₂₄, heteroaralquiloxi C₆-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈, y un sustituyente en el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en aralquiloxi C₇-C₂₄ y ariloxi C₆-C₁₈.

15. El compuesto de la reivindicación 13, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en el que:

R¹ es 2-(pirrolidin-3-iliden)acetamido; y

uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es heteroarilo C₅-C₁₈ sustituido con ariloxi C₆-C₁₈.

16. El compuesto de la reivindicación 13, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en el que:

R¹ es 4-(dietilamino)-but-2-enamido; y

uno de R² y R³ es H, mientras que el otro es arilo C₆-C₁₈ sustituido con halógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 1, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(E)-4-bromo-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

clorhidrato de (E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(3-ciano-4-(3-etinil-fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(benciloxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(3-bromofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(2-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(2-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(3-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(benciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(2-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(4-terc-butilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(3-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(4-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(2-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(3-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(4-(4-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-3-ciano-4-((R)-1-fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

(E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;

N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)acrilamida;

(E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-but-2-enamida;

N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-3-metilbut-2-enamida;

- N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)propiolamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)propionamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)acetamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)benzamida;
 5 4-(2-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il-amino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida;
 10 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-etilpiperidin-4-iliden)acetamida;
 2-(1-bencilpiperidin-4-iliden)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)acetamida;
 15 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida;
 2-(4-(2-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il-amino)-2-oxoetiliden)piperidin-1-il)acetato de metilo;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-isopropilpiperidin-4-iliden)acetamida;
 20 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-(2-idroxietil)piperidin-4-iliden)acetamida;
 (E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(pirrolidin-3-iliden)acetamida;
 25 N¹-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-N⁴-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil)fumaramida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-(2-(2-(2-idroxietoxi)etilamino)acetil)piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-iliden)acetamida;
 30 N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(3-bromofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(2-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 35 N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(4-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 40 N-(4-(4-(2-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(3-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(4-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 45 N-(4-(4-(2-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(3-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 50 N-(4-(4-(4-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(2-metoxibenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(3-metoxibenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 55 N-(4-(4-(4-metoxibenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(2-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 60 N-(4-(4-(3-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(4-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(4-terc-butilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 65 N-(4-(4-(benciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;

- N-(4-(4-(2-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(3-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
- 5 N-(4-(4-(4-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(3-ciano-4-((S)-1-feniletilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(3-ciano-4-((R)-1-feniletilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(1-bencil-1H-indol-5-il-amino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
- 10 N-(4-(1-(3-cianobencil)-1H-indol-5-il-amino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(1-(3-metoxibencil)-1H-indol-5-il-amino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
- 15 N-(4-(1-(3-clorobencil)-1H-indol-5-il-amino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(indolin-1-il)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(6-cloroindolin-1-il)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(6-fluoroindolin-1-il)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-cloroindolin-1-il)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
- 20 N-(3-ciano-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(6-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)-4-(7-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
- 25 N-(4-(6-(benciloxi)indolin-1-il)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 1-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-iliden)acetamido)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il)-indolina-2-carboxilato de metilo;
 N-(3-ciano-4-(2-(hidroximetil)indolin-1-il)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(6-(1H-pirrol-1-il)indolin-1-il)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
- 30 N-(3-ciano-4-(octahidroindol-1-il)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(pirimidin-2-il-amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(2-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-iliden)acetamido)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-5-il)benzamida;
 N-(2-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-iliden)acetamido)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida;
- 35 N-(3-ciano-4-(5-(fenilsulfonamido)pirimidin-2-il-amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(5-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-iliden)acetamido)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-2-il)benzamida;
 N-(5-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-iliden)acetamido)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-2-il)furan-2-carboxamida;
- 40 N-(5-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-iliden)acetamido)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-2-il)tiofeno-2-carboxamida;
 N-(5-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-iliden)acetamido)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)pirimidin-2-il)ciclohexilcarboxamida;
- 45 5-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-iliden)acetamido)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-carboxamida;
 N-(3-ciano-4-(piridin-2-il-amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 6-(3-ciano-6-(2-(piperidin-4-iliden)acetamido)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-4-il-amino)-N-(4-metoxifenil)nicotinamida;
- 50 N-(3-ciano-4-(piridin-3-il-amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(piridin-4-il-amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(6-(benciloxi)piridin-3-il-amino)-3-ciano-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(pirazin-2-il-amino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
- 55 N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(benciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(2-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
- 60 N-(4-(4-(3-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(4-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
 N-(4-(4-(4-bromobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;
- 65 N-(4-(4-(4-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(1-metilpiperidin-4-il-oxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida;

- but-2-enamida;
 (S,E)-N-(4-(4-(benciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(4-(4-(2-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-
 5 but-2-enamida;
 (S,E)-N-(4-(4-(4-terc-butilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(
 dimetilamino)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(4-(4-(3-cianobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-
 10 but-2-enamida;
 (S,E)-N-(4-(4-(4-clorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-
 but-2-enamida;
 (S,E)-N-(4-(4-(2-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-
 but-2-enamida;
 (S,E)-N-(4-(4-(4-metilbenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-
 15 but-2-enamida;
 (S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietilamino)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(piperidin-1-il)-but-2-
 enamida;
 (S,E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(morfolin-4-il)-but-2-enamida;
 20 (S,E)-N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietilamino)-but-
 2-enamida;
 (S,E)-N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(piperidin-1-il)-
 but-2-enamida;
 (S,E)-N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(morfolin-4-il)-
 25 but-2-enamida;
 (E)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(piridin-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
 (E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-
 but-2-enamida;
 (E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-
 30 enamida;
 (E/Z)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
 (E/Z)-N-(4-(4-(benciloxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
 (E/Z)-N-(4-(3-bromofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-but-2-enamida;
 35 (E/Z)-N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)-
 but-2-enamida;
 (S,E/Z)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietilamino)-but-2-enamida;
 (S,E/Z)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(piperidin-1-il)-but-2-enamida;
 (S,E/Z)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(morfolin-4-il)-but-2-enamida;
 40 (S,E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietilamino)-
 but-2-enamida;
 (S,E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(piperidin-1-il)-
 but-2-enamida;
 (S,E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(morfolin-4-il)-
 but-2-enamida;
 45 (S,E/Z)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(2-
 metoxietilamino)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietanolamino)-but-2-enamida
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metilmetoxietilamino)-but-2-
 enamida;
 50 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metiletanolamino)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetoxietilamino)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metil-6-amino-1-hexanolil)-but-2-
 enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietanolamino)-but-2-
 55 enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metilmetoxietilamino)-but-
 2-enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metiletanolamino)-but-2-
 enamida;
 60 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetoxietilamino)-but-2-
 enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metil-6-amino-1-
 hexanolil)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietanolamino)-
 65 but-2-enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-

- metilmetoxietilamino)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metiletanolamino)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-
- 5 (dimetoxietilamino)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metil-6-amino-1-hexanolil)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dietanolamino)-but-2-enamida;
- 10 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metilmetoxietilamino)-but-2-enamida;
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metiletanolamino)-but-2-enamida;
- 15 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetoxietilamino)-but-2-enamida; y
 (S,E)-N-(3-ciano-4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-7-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)quinolin-6-il)-4-(N-metil-6-amino-1-hexanol)-but-2-enamida.
18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20
19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un tumor en un mamífero.
- 25
20. El compuesto para el uso de la reivindicación 19, en el que el mamífero es un ser humano.
- 30
21. El compuesto para el uso de la reivindicación 19, en el que el receptor tirosina cinasa en el tumor presenta sobreexpresión o mutación.
22. El compuesto para el uso de la reivindicación 21, en el que el receptor tirosina cinasa es de la familia erbB.
- 35
23. El compuesto para el uso de la reivindicación 22, en el que la familia erbB se selecciona entre EGFR y/o Her2.
24. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso en la inhibición del crecimiento de células tumorales.
- 40
25. El compuesto para el uso de la reivindicación 24, en el que un receptor tirosina cinasa en las células tumorales presenta sobreexpresión o mutación.
- 45
26. El compuesto para el uso de la reivindicación 25, en el que el receptor tirosina cinasa es de la familia erbB.
27. El compuesto para el uso de la reivindicación 26, en el que la familia erbB se selecciona entre EGFR y/o Her2.
28. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso en la inhibición de la sobreexpresión o la mutación de un receptor tirosina cinasa en un mamífero.
- 50
29. El compuesto para el uso de la reivindicación 28, en el que el receptor tirosina cinasa es de la familia erbB.
- 55
30. El compuesto para el uso de la reivindicación 29, en el que la familia erbB se selecciona entre EGFR y/o Her2.
31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, un estereoisómero del mismo, un isómero cis-trans del mismo, un tautómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la anomalía fisiológica provocada por la sobreexpresión o la mutación de un receptor tirosina cinasa en un mamífero.
- 60
32. El compuesto para el uso de la reivindicación 31, en el que el receptor tirosina cinasa es de la familia erbB.
33. El compuesto para el uso de la reivindicación 32, en el que la familia erbB se selecciona entre EGFR y/o Her2.
- 65
34. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, en el que la anomalía fisiológica es un tumor.