

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 723**

51 Int. Cl.:

A61K 31/397 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2007 PCT/US2007/025751**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2008 WO08076415**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2007 E 07853418 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 2101759**

54 Título: **Métodos para usar inhibidores de MEK**

30 Prioridad:

14.12.2006 US 875412 P

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

12.03.2019

73 Titular/es:

**EXELIXIS, INC. (100.0%)
1851 Harbor Bay Parkway
Alameda, CA 94502-3010, US**

72 Inventor/es:

LAMB, PETER

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 703 723 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

Métodos para usar inhibidores de MEK

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a métodos para tratar el cáncer con un compuesto que inhibe la actividad enzimática de proteínas quinasas y a la modulación resultante de actividades celulares (tales como proliferación, diferenciación, muerte celular programada, migración, quimioinvasión y metabolismo) en combinación con agentes anticancerosos. La invención está limitada al contenido como se define en las reivindicaciones; la siguiente descripción está sujeta a esta limitación

10 Estado de la técnica

Las mejoras en la especificidad de los agentes usados para tratar varios estados de enfermedad tales como el cáncer, enfermedades metabólicas e inflamatorias presentan un interés considerable debido a los beneficios terapéuticos que se conseguirían si se pudieran reducir los efectos secundarios asociados con la administración de estos agentes. Tradicionalmente, las mejoras dramáticas en el tratamiento del cáncer están asociadas con la identificación de agentes terapéuticos que actúan a través de nuevos mecanismos.

15 Las proteínas quinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas en los grupos hidroxilo de residuos de tirosina, serina y treonina de proteínas. El complemento quinasa del genoma humano contiene 518 posibles genes de proteína quinasa (Manning et al, Science, (2002), 298, 1912). Las consecuencias de esta actividad incluyen efectos en la diferenciación, proliferación, transcripción, traducción, metabolismo celulares, progresión del ciclo celular, apoptosis, metabolismo, reorganización del citoesqueleto y movimiento, es decir, las proteínas quinasas median la mayoría de la transducción de señales en las células eucariotas. Además, la actividad anormal de las proteínas quinasas se ha relacionado con una variedad de trastornos, que varían de enfermedades que relativamente no amenazan a la vida tales como psoriasis a cáncer. El mapeo cromosómico ha revelado que más de 200 quinasas se localizan en loci de enfermedad, incluyendo cáncer, enfermedad inflamatoria y metabólica.

25 Las tirosina quinasas pueden clasificarse como de tipo receptor o tipo no de receptor. Las tirosina quinasas de tipo receptor tienen una parte extracelular, una transmembrana, y una intracelular, mientras que las tirosina quinasas de tipo no de receptor son completamente intracelulares.

30 Las tirosina quinasas de tipo receptor están comprendidas por un gran número de receptores transmembrana con diversa actividad biológica. De hecho, se han identificado aproximadamente 20 subfamilias diferentes de tirosina quinasas de tipo receptor. Una subfamilia de tirosina quinasas, designada la subfamilia HER, está comprendida por EGFR (HER1), HER2, HER3, y HER4. Los ligandos de esta subfamilia de receptores identificados hasta ahora incluyen el factor de crecimiento epidérmico, TGF-alfa, amfregulina, HB-EGF, betacelulina y heregulina. Otra subfamilia de estas tirosina quinasas de tipo receptor es la subfamilia de la insulina, que incluye INS-R, IGF-IR, e IR-R. La subfamilia de PDGF incluye los receptores de PDGF-alfa y beta, CSFIR, c-kit y FLK-II. Entonces, está la familia FLK, que está comprendida por el receptor del dominio de inserto de quinasa (KDR), quinasa hepática fetal 1 (FLK-1), quinasa hepática fetal 4 (FLK-4) y la tirosina quinasa semejante a fms 1 (Flt-1). Las familias PDGF y FLK se consideran habitualmente conjuntamente debido a las similitudes de los dos grupos. Para una discusión detallada de las tirosina quinasas de tipo receptor, véase Plowman et al. (1994) DN&P 7(6): 334-339.

40 El tipo no de receptor de las tirosina quinasas también está comprendido por numerosas subfamilias, incluyendo Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Syk/Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, y Ack. Cada una de estas subfamilias se subdivide adicionalmente en varios receptores. Por ejemplo, la subfamilia Src es una de las más grandes e incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, e Yrk. La subfamilia Src de enzimas se ha ligado a la oncogénesis. Para una discusión más detallada del tipo no de receptor de tirosina quinasas, véase Bolen (1993) Oncogene, 8:2025-2031.

45 Las quinasas de serina y treonina juegan papeles críticos en la transducción de la señal intracelular e incluyen múltiples familias, tales como STE, CKI, AGC, CAMK, y CMGC. Las subfamilias importantes incluyen, las MAP quinasas, p38, JNK y ERK, que modulan la transducción de la señal que resulta de diversos estímulos como rutas mitogénicas, de estrés, proinflamatorias y antiapoptóticas. Los miembros de la subfamilia de MAP quinasas se han tomado como diana para la intervención terapéutica, incluyendo p38a, isozimas de JNK y Raf.

50 Como las proteínas quinasas y sus ligandos juegan papeles críticos en varias actividades celulares, la desregulación de la actividad enzimática de las proteínas quinasas puede dar lugar a propiedades celulares alteradas, tales como crecimiento celular incontrolado asociado con el cáncer. Además de las indicaciones oncológicas, la señalización alterada de las quinasas está implicada en otras numerosas enfermedades patológicas, tales como trastornos inmunológicos, enfermedades metabólicas y cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, y enfermedades degenerativas. Por lo tanto, las proteínas quinasas tanto de receptor como no de receptor son dianas atractivas para el descubrimiento de fármacos que son moléculas pequeñas.

55

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

La modulación (particularmente inhibición) de la proliferación celular y la angiogénesis, dos procesos celulares clave necesarios para el crecimiento y supervivencia tumorales (Matter A. *Drug Disc Technol* **2001** 6, 1005-1024), es un objetivo atractivo para el desarrollo de fármacos que son moléculas pequeñas. La terapia antiangiogénica representa una estrategia potencialmente importante para el tratamiento de tumores sólidos y otras enfermedades asociadas con la vascularización desregulada, incluyendo enfermedad arterial coronaria isquémica, retinopatía diabética, psoriasis y artritis reumatoide. Además, los agentes antiproliferativos celulares son deseables para ralentizar o parar el crecimiento de los tumores.

Una diana particularmente atractiva para la modulación por moléculas pequeñas, con respecto a la actividad antiangiogénica y antiproliferativa es MEK. La inhibición de MEK1 (MAPK/ERK Kinase, MAPK/ERK Quinasa) es una estrategia prometedora para controlar el crecimiento de tumores que son dependientes de la ruta de señalización ERK/MAPK aberrante (Solit et al., 2006; Wellbrock et al., 2004). La cascada de transducción de señales MEK-ERK es una ruta conservada que regula el crecimiento, proliferación, diferenciación, y apoptosis celulares en respuesta a factores de crecimiento, citoquinas y hormonas. Esta ruta opera aguas abajo de Ras que frecuentemente está regulada al alza o mutada en tumores humanos. Se ha demostrado que MEK es un efector crítico de la función de Ras. La ruta ERK/MAPK está regulada al alza en el 30 % de todos los tumores y se han identificado mutaciones activadoras oncogénicas en K-Ras y B-Raf en el 22 % y 18 % de todos los cánceres, respectivamente (Allen et al., 2003; Bamford S, 2004; Davies et al., 2002; Malumbres y Barbacid, 2003). Una gran parte de los cánceres humanos, incluyendo el 66 % (B-Raf) de los melanomas malignos, 60 % (K-Ras) y 4 % (B-Raf) de los cánceres pancreáticos, 50 % de los cánceres colorrectales (colon, en particular, K-Ras: 30 %, B-Raf: 15 %), 20 % (K-Ras) de los cánceres de pulmón, 27 % (B-Raf) del cáncer de tiroides papilar y anaplásico, y 10-20 % (B-Raf) de los cánceres de ovario endometriodes, portan mutaciones activadoras de Ras y Raf. Otros cánceres que pueden ser tratables mediante la inhibición de la ruta ERK/MAPK incluyen cáncer de riñón (Rika Hoshino, et. al. *Oncogene* 21 enero 1999, Volumen 18, Número 3, Páginas 813-822), cáncer de mama (Santen RJ, et. al. *Steroid Biochem Mol Biol* **2002**, 80239), mieloma múltiple Hu L et. al. *Blood* **2003**, 101, 3126), cáncer de ovario Nicosia SV et. al. *Hematol Oncol Clin North Am* **2003**, 17 927), y AML (Milella M et. al. *Curr Pharm Des* **2005**, 11, 2779).

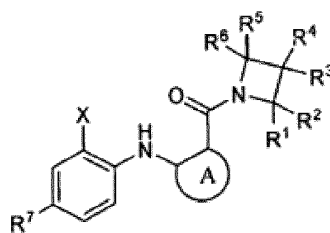
Se ha mostrado que la inhibición de la ruta ERK, y en particular la inhibición de la actividad quinasa de MEK, da como resultado efectos antimetastásicos y antiangiogénicos debidos en gran medida a una reducción del contacto célula-célula y la motilidad, así como a la regulación a la baja de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Además, la expresión de MEK dominante negativo, o ERK redujeron la actividad transformante de Ras mutante como se observa en cultivo celular y en el crecimiento primario y metastásico de xenoinjertos de tumores humanos *in vivo*. Por lo tanto, la ruta de transducción de señales MEK-ERK es una ruta apropiada para ser una diana para la intervención terapéutica.

Está bien establecido que la combinación de tratamientos con diferentes mecanismos de acción da lugar frecuentemente a una actividad antitumoral aumentada comparado con tratamientos únicos administrados solos. Esto es cierto para las combinaciones de quimioterapias (p. ej., Kyrgiou M. et. al. *J Natl Cancer Inst* **2006**, 98, 1655) y las combinaciones de anticuerpos y quimioterapia (p. ej., Pasetto LM et. al. *Anticancer Res* **2006**, 26, 3973).

Resumen de la invención

Las composiciones de la invención se usan para tratar enfermedades asociadas con actividades celulares anormales y/o no reguladas. Los estados de enfermedad que pueden tratarse por las las composiciones descritas en la presente memoria incluyen cáncer. La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso para el tratamiento de combinación como se reivindica en la reivindicación 1.

También se describe un método para tratar cáncer, método que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; o administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más tratamientos seleccionados de cirugía, uno o más agentes quimioterapéuticos, una o más terapias hormonales, uno o más de anticuerpos, terapia por hipotermia, terapia con yodo radiactivo, y radiación en donde el compuesto de Fórmula I es aquel en donde A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son como se definen en el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D:

Grupo A:

A es arileno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ en donde R¹⁰, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalcoxi, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸ y -NR⁸C(O)R⁸;

X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halo, nitro, -NR⁸R⁸, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R⁸, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R⁸; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

m es 0, 1, o 2;

R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo;

R⁸, R⁸ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi sustituido opcionalmente, alcóxialquilo, haloalquilo, carboxi, alcóxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, cicloalquilo sustituido opcionalmente, cicloalquiloxicarbonilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, ariloxicarbonilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, arilalquiloxicarbonilo sustituido opcionalmente, nitro, ciano, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -S(O)_nR³¹ (en donde n es 0, 1, o 2 y R³¹ es alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -NR³⁴SO₂R^{34a} (en donde R³⁴ es hidrógeno o alquilo y R^{34a} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -SO₂NR³⁵R^{35a} (en donde R³⁵ es hidrógeno o alquilo y R^{35a} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NR³²C(O)R^{32a} (en donde R³² es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo), -NR³⁰R^{30'} (en donde R³⁰ y R^{30'} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y -C(O)NR³³R^{33a} (en donde R³³ es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo);

R⁹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados de halo, hidroxi, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, y dialquilamino;

R²⁵ y R^{25b} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo sustituido opcionalmente, o arilo sustituido opcionalmente; y

R^{25a} es hidrógeno, alquilo, o alqueniilo;

Grupo B:

5 A es heteroarileno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R¹⁰, R¹², R¹⁴, R¹⁶ y R¹⁹ en donde R¹⁰, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, halo, haloalcoxi, hidroxilo, alcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo, alqueniilcarbonilo, alcocixarbonilo, alqueniiloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, o alquilcarbonilamino; en donde R¹⁹ es hidrógeno, alquilo, o alqueniilo; y en donde cada alquilo y alqueniilo, bien solos o como parte de otro grupo en R¹⁰, R¹², R¹⁴, R¹⁶, y R¹⁹ está sustituido opcionalmente independientemente con halo, hidroxilo, o alcoxi;

10 X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

15 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halo, nitro, -NR⁸R⁸, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R⁸, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R⁸; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

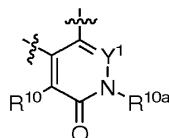
m es 1 o 2;

R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo; y

25 R⁸, R⁸ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente, en donde el alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi sustituido opcionalmente, alcoxialquilo, haloalquilo, carboxi, carboxi éster, nitro, ciano, -S(O)_nR³¹ (en donde n es 0, 1, o 2 y R³¹ es alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -NR³⁶S(O)₂R^{36a} (en donde R³⁶ es hidrógeno, alquilo, o alqueniilo y R^{36a} es alquilo, alqueniilo, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -S(O)₂NR³⁷R^{37a} (en donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo, o alqueniilo y R^{37a} es alquilo, alqueniilo, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -NHC(O)R³² (en donde R³² es alquilo, alqueniilo, alcoxi, o cicloalquilo) y -NR³⁰R^{30'} (en donde R³⁰ y R^{30'} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y -C(O)NHR³³ (en donde R³³ es alquilo, alqueniilo, alquinilo, o cicloalquilo);

40 Grupo C:

A es



(a)

en donde R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, halo, haloalcoxi, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸ o -NR⁸C(O)R⁸;

45 R^{10a} es hidrógeno, alquilo, o alqueniilo;

Y¹ es =CH- o =N-;

X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

5 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²¹)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R^{8'}; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

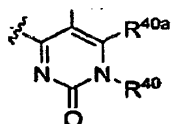
m es 1 o 2;

R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo; y

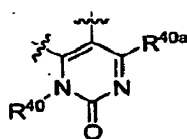
15 R⁸, R^{8'} y R^{8''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi sustituido opcionalmente, alcoxialquilo, haloalquilo, carboxi, carboxi éster, nitro, ciano, -S(O)_nR³¹ (en donde n es 0, 1, o 2 y R³¹ es alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -NR³⁶S(O)₂R^{36a} (en donde R³⁶ es hidrógeno, alquilo, o alquenilo y R^{36a} es alquilo, alquenilo, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -S(O)₂NR³⁷R^{37a} (en donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo, o alquenilo y R^{37a} es alquilo, alquenilo, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -NHC(O)R³² (en donde R³² es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo) y -NR³⁰R^{30'} (en donde R³⁰ y R^{30'} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y -C(O)NHR³³ (en donde R³³ es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo); o

30 Grupo D:

A es



(b) o



(c)

R⁴⁰ y R^{40a} son independientemente hidrógeno o alquilo;

35 X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

40 R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R²⁵)(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R^{8'}; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

m es 1 o 2;

R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo; y

R⁸, R^{8'} y R^{8''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente, en donde el alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi sustituido opcionalmente, alcoxialquilo, haloalquilo, carboxi, carboxi éster, nitro, ciano, -S(O)_nR³¹ (en donde n es 0, 1, o 2 y R³¹ es alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -NR³⁶S(O)₂R^{36a} (en donde R³⁶ es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{36a} es alquilo, alqueno, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -S(O)₂NR³⁷R^{37a} (en donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{37a} es alquilo, alqueno, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -NHC(O)R³² (en donde R³² es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo), -NR³⁰R^{30'} (en donde R³⁰ y R^{30'} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y -C(O)NHR³³ (en donde R³³ es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo).

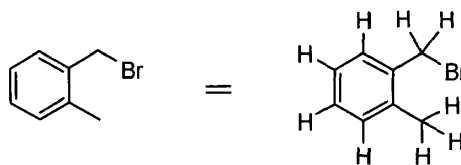
Descripción detallada de la invención

Definiciones para el compuesto Mek

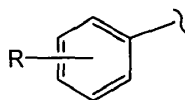
Los siguientes términos tienen los significados indicados a lo largo del documento:

El símbolo "-" significa un enlace sencillo, "=" significa un enlace doble, "≡" significa un enlace triple, y "---" significa un enlace sencillo y opcionalmente un enlace doble. Cuando las estructuras químicas se representan o describen, a no ser que se afirme explícitamente otra cosa, se asume que todos los carbonos tienen sustitución con hidrógeno para conformar hasta una valencia de cuatro.

Cuando las estructuras químicas se representan o describen, a no ser que se afirme explícitamente otra cosa, se asume que todos los carbonos tienen sustitución con hidrógeno para conformar hasta una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura en el lado izquierdo del siguiente esquema hay nueve hidrógenos implicados. Los nueve hidrógenos se representan en la estructura de la derecha. Algunas veces, un átomo particular en una estructura se describe en fórmula textual como que tiene un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno definido expresamente), por ejemplo, -CH₂CH₂-. Un experto en la técnica entiende que las técnicas descriptivas mencionadas anteriormente son comunes en las técnicas químicas para proporcionar brevedad y simplicidad para la descripción de estructuras de otra forma complejas.

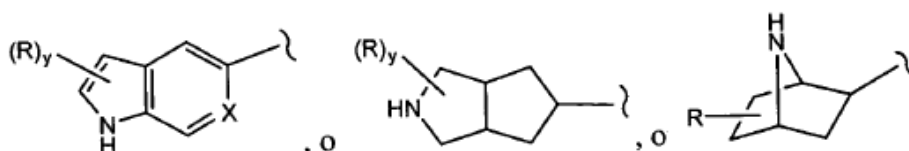


Si un grupo "R" se representa como "flotando" en un sistema de anillos, como, ejemplo en la fórmula:



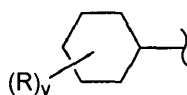
entonces, a no ser que se defina otra cosa, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillo, asumiendo el reemplazo de un hidrógeno representado, implicado o definido expresamente, de uno de los átomos del anillo, siempre que se forme una estructura estable.

Si un "R" se representa como flotando en un sistema de anillos fusionados, como, por ejemplo, en las fórmulas:



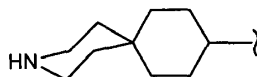
entonces, a no ser que se defina otra cosa, un sustituyente "R" puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos fusionados, asumiendo el reemplazo de un hidrógeno representado (por ejemplo, el -NH- en la fórmula anterior), hidrógeno implicado (por ejemplo, como en la fórmula anterior, en donde los hidrógenos no se muestran pero se entiende que están presentes), o hidrógeno definido expresamente (por ejemplo, en donde en la fórmula anterior, "X" es igual a =CH-) de uno de los átomos del anillo, siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, el grupo "R" puede residir bien en el anillo de 5 miembros o de 6 miembros del sistema de anillos fusionados. En la fórmula representada anteriormente, cuando y es 2 por ejemplo, entonces los dos "R" pueden residir en cualesquiera dos átomos del sistema de anillos, asumiendo de nuevo que cada uno reemplaza a un hidrógeno representado, implicado o definido expresamente en el anillo.

- 10 Cuando un grupo "R" se representa como existente en un sistema de anillo que contiene carbonos saturados, como, por ejemplo, en la fórmula:



donde, en este ejemplo, "y" puede ser más de uno, asumiendo que cada uno reemplaza un hidrógeno representado, implicado o definido expresamente actualmente en el anillo; entonces, a no ser que se defina otra cosa, cuando la estructura resultante es estable, dos "R" pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo simple es cuando R es un grupo metilo; puede existir un dimetilo germinal en un carbono del anillo representado (un carbono "anular"). En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluyendo ese carbono, pueden formar un anillo, creando así una estructura de anillo espirocíclico (un grupo "espirociclico") con el anillo representado como, por ejemplo, en la fórmula:

- 15



- 20 "Acilo" significa un radical -C(O)R en donde R es alquilo sustituido opcionalmente, alquenilo sustituido opcionalmente, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo, como se define en la presente memoria, p. ej., acetilo, benzilo, trifluorometilcarbonilo, o 2-metoxietilcarbonilo, y semejantes.

- 25 "Acilamino" significa un grupo -NRR' en donde R es acilo, como se define en la presente memoria, y R' es hidrógeno o alquilo.

- 30 "Administración" y variantes de la misma (p. ej., "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más otros agentes activos (p. ej., cirugía, radiación, y quimioterapia, etc.), se entiende que "administración" y sus variantes incluye cada una la introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

"Alquenilo" significa un radical hidrocarburo lineal monovalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado monovalente de tres a 6 átomos de carbono, radical que contiene al menos un enlace doble, p. ej., etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y semejantes.

- 35 "Alquenilcarbonilo" significa un grupo -C(O)R en donde R es alquenilo, como se define en la presente memoria.

"Alqueniloxicarbonilo" significa un grupo -C(O)OR en donde R es alquenilo, como se define en la presente memoria.

"Alcoxi" significa un grupo -OR en donde R es un grupo alquilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y semejantes. Alcoxi inferior se refiere a grupos que contienen uno a seis carbonos.

- 40 "Alcoxialquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con al menos uno, preferiblemente uno, dos o tres, grupos alcoxi como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen metoximetilo y semejantes.

"Alcoxicarbonilo" significa un grupo -C(O)OR en donde R es alquilo como se define en la presente memoria.

- 45 "Alcoxicarbonilamino" significa un grupo -NR'R" en donde R' es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, o alcoxi y R" es alcoxicarbonilo, como se define en la presente memoria.

"Alquilo" significa un radical hidrocarburo lineal saturado monovalente de uno a ocho átomos de carbono o un radical hidrocarburo ramificado saturado monovalente de tres a ocho átomos de carbono, p. ej., metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), o pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y semejantes.

- "Alquilamino" significa un radical -NHR en donde R es alquilo como se define en la presente memoria, o un derivado N-óxido, o un derivado del mismo protegido, p. ej., metilamino, etilamino, *n*-propilamino, *iso*-propilamino, *n*-butilamino, *iso*-butilamino, *terc*-butilamino, o metilamino-N-óxido, y semejantes.
- 5 "Alquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos alquilamino, como se define en la presente memoria.
- "Alquilaminocarbonilo" significa un grupo -C(O)R en donde R es alquilamino, como se define en la presente memoria.
- "Alquilcarbonilo" significa un grupo -C(O)R en donde R es alquilo, como se define en la presente memoria.
- "Alquilcarbonilamino" significa un grupo -NRR' en donde R es hidrógeno o alquilo como se define en la presente memoria y R' es alquilcarbonilo, como se define en la presente memoria.
- 10 "Alquilcarboniloxi" significa un grupo -OC(O)R en donde R es alquilo, como se define en la presente memoria.
- "Alquilsulfonilamino" significa un grupo -NRS(O)₂R' en donde R es hidrógeno o alquilo como se define en la presente memoria, y R' es alquilo, como se define en la presente memoria.
- "Alquinilo" significa un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y al menos un enlace triple e incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y semejantes.
- 15 "Aminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo amino y en otra realización, uno, dos o tres grupos amino.
- "Aminocarbonilo" significa un grupo -C(O)NH₂.
- "Ariilo" significa un anillo monovalente de seis a catorce miembros, mono o bicarbocíclico, en donde el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. A no ser que se afirme otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo en el radical, siempre que lo permitan las reglas de valencia. Los ejemplos representativos incluyen fenilo, naftilo, e indanilo, y semejantes.
- 20 "Arieno" significa un anillo divalente de seis a catorce miembros, mono o bicarbocíclico, en donde el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. Los ejemplos representativos incluyen fenileno, naftileno, e indanileno, y semejantes.
- 25 "Ariilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con uno o dos grupos ariilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, y semejantes.
- "Éster carboxi" significa un grupo -C(O)OR en donde R es alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, ariilo o ariilalquilo, cada uno de los cuales es como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y benciloxicarbonilo, y semejantes.
- 30 "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente monocíclico o bicíclico fusionado, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático), de tres a diez átomos de carbono en el anillo. El radical hidrocarburo bicíclico fusionado incluye sistemas de anillos con puente. A no ser que se afirme otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo en el radical, siempre que lo permitan las reglas de valencia. Uno o dos átomos de carbono del anillo pueden reemplazarse por un grupo -C(O)-, -C(S)-, o -C(=NH)-. El término cicloalquilo incluye, pero no está limitado a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo, o ciclohex-3-enilo, y semejantes.
- 35 "Dialquilamino" significa un radical -NRR' en donde R y R' son alquilo como se define en la presente memoria, o un derivado N-óxido, o un derivado del mismo protegido, p. ej., dimetilamino, dietilamino, *N,N*-metilpropilamino o *N,N*-metiletilamino, y semejantes.
- 40 "Dialquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos dialquilamino, como se define en la presente memoria.
- "Dialquilaminocarbonilo" significa un grupo -C(O)R en donde R es dialquilamino, como se define en la presente memoria.
- "Policíclico fusionado" o "sistemas de anillos fusionados" significa un sistema de anillos policíclico que contiene anillos fusionados y, a no ser que se indique otra cosa, puede contener anillos con puente; esto es, en donde dos anillos tienen más de un átomo compartido en sus estructuras de anillo. En esta solicitud, los policíclicos fusionados y los sistemas de anillos fusionados no son necesariamente todos sistemas de anillos aromáticos. Típicamente, pero no necesariamente, los policíclicos fusionados comparten un conjunto de átomos vecinos, por ejemplo, naftaleno o 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno. Un sistema de anillos espiro no es un policíclico fusionado por esta definición, pero los sistemas de anillos policíclicos fusionados de la invención pueden tener en sí mismos anillos espiro unidos a ellos mediante un único átomo del anillo del policíclico fusionado. En algunos ejemplos, como aprecia un experto en la técnica, dos grupos adyacentes en un sistema aromático pueden fusionarse entre sí para formar una estructura de
- 50

anillo. La estructura de anillo fusionada puede contener heteroátomos y puede estar sustituida opcionalmente con uno o más grupos. Debe indicarse adicionalmente que los carbonos saturados de dichos grupos fusionados (es decir, estructuras de anillos saturadas) pueden contener dos grupos de sustitución.

5 "Haloalcoxi" significa un grupo -OR' en donde R' es haloalquilo como se define en la presente memoria, p. ej., trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y semejantes.

"Halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, que está sustituido con uno o más halógenos, preferiblemente uno a cinco átomos de halo. Los ejemplos representativos incluyen trifluorometilo, difluorometilo, 1-cloro-2-fluoro-etilo, y semejantes.

10 "Heteroarilo" significa un radical monovalente monocíclico, bicíclico fusionado, o tricíclico fusionado, de 5 a 14 átomos en el anillo que contiene uno o más, preferiblemente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de -O-, -S(O)_n- (n es 0, 1, o 2), -N-, y -N(R^x)-, y siendo el resto de los átomos del anillo carbono, en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde al menos uno de los anillos fusionados que comprende un radical bicíclico o tricíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono del anillo de cualesquiera anillos no aromáticos que comprende un radical bicíclico o tricíclico puede reemplazarse por un grupo
15 -C(O)-, -C(S)-, o -C(=NH)-. R^x es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, o alquilsulfonilo. A no ser que se afirme otra cosa, la valencia puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarilo, siempre que lo permitan las reglas de valencia. En particular cuando el punto de valencia está localizado en el nitrógeno, R^x está ausente. El término heteroarilo incluye, pero no está limitado a, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazolilo, ftalimidilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo (incluyendo, por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-indol-2-ilo o 2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilo, y semejantes), isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzodioxol-4-ilo, benzofuranilo, cinolinilo, indolizínilo, naftiridin-3-ilo, ftalazin-3-ilo, ftalazin-4-ilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazoloilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo, por ejemplo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo o
20 tetrahidroisoquinolin-6-ilo, y semejantes), pirrolo[3,2-*c*]piridinilo (incluyendo, por ejemplo, pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-ilo o pirrolo[3,2-*c*]piridin-7-ilo, y semejantes), benzopirranilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, y los derivados del mismo, o N-óxido o un derivado del mismo protegido.

"Heteroarileno" significa un radical divalente monocíclico, bicíclico fusionado, o tricíclico fusionado, de 5 a 14 átomos en el anillo que contiene uno o más, preferiblemente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de -O-, -S(O)_n- (n es 0, 1, o 2), -N-, y -N(R¹⁹)-, y siendo el resto de los átomos del anillo carbono, en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde al menos uno de los anillos fusionados que comprende un radical bicíclico o tricíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono del anillo de cualesquiera anillos no aromáticos que comprende un radical bicíclico o tricíclico puede reemplazarse por un grupo
30 -C(O)-, -C(S)-, o -C(=NH)-. R¹⁹ es hidrógeno, alquilo, o alquenoilo. A no ser que se afirme otra cosa, las valencias pueden estar localizadas en cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarileno, siempre que lo permitan las reglas de valencia. En particular, cuando el punto de valencia está localizado en el nitrógeno, R^x está ausente. El término heteroarilo incluye, pero no está limitado a, tien-diilo, benzo[*d*]isoxazol-diilo, benzo[*d*]isotiazol-diilo, 1*H*-indazol-diilo (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹), benzo[*d*]oxazol-diilo, benzo[*d*]tiazol-diilo, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-diilo (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-diilo (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹), imidazo[1,2-*a*]piridin-diilo, cinolin-diilo, quinolin-diilo, piridin-diilo, 1-óxido-piridin-diilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-diilo, y 2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-diilo, y semejantes.

"Heterocicloalquilo" significa un grupo monocíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 3 a 8 átomos en el anillo o un grupo bicíclico fusionado monovalente saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 5 a 12 átomos en el anillo en el que uno o más (y, en otra realización, uno, dos, tres o cuatro) heteroátomos del anillo se seleccionan independientemente de O, S(O)_n (n es 0, 1, o 2), N, N(R^y) (en donde R^y es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, o alquilsulfonilo), siendo el resto de los átomos del anillo carbono. Uno o dos átomos de carbono del anillo pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)-, -C(S)-, o -C(=NH)-. El radical bicíclico fusionado incluye sistemas de anillos con puente. A no ser que se afirme otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo en el radical, siempre que lo permitan las reglas de valencia. Cuando el punto de valencia está localizado en un átomo de nitrógeno, R^y está ausente. El término heterocicloalquilo incluye, pero no está limitado a, azetidínilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, morfolinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, tetrahidropirranilo, 2-oxopiperidinilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, perhidroazepínilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidrofurilo, y tetrahidropirranilo, y los derivados del mismo y los derivados del mismo N-óxido o uno protegido.
50
55

"Hidroxi-alquilo" significa un alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con al menos uno, preferiblemente uno, dos o tres, grupos hidroxilo, siempre que si están presentes dos grupos hidroxilo no están ambos en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo,
60

4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferiblemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, y semejantes.

"Hidroxi-amino" significa un grupo -NH(OH).

5 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye casos en donde dicho evento o circunstancia ocurre y casos en donde no ocurre. Un experto en la técnica entendería que respecto a cualquier molécula descrita como que contiene uno o más sustituyentes opcionales, sólo se pretende incluir los compuestos estéricamente prácticos y/o sintéticamente posibles. "Sustituido opcionalmente" se refiere a todos los modificadores posteriores en un término. Por lo tanto, por ejemplo, 10 en el término "arilalquilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente", tanto la parte "alquilo C₁₋₈" como la parte "arilo" de la molécula pueden estar o no sustituidas. Una lista de sustituciones opcionales ejemplares se presenta más adelante en la definición de "sustituido".

15 "Alcoxi sustituido opcionalmente" significa un radical -OR en donde R es alquilo sustituido opcionalmente como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH(NH₂)CH₃, y semejantes.

"Alquilo sustituido opcionalmente" significa un radical alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido opcionalmente con uno o más grupos (y, en otra realización, uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos) seleccionados independientemente de alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, ciano, 20 cianoalquilaminocarbonilo, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxil, hidroxialcoxi, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, -S(O)₀₋₂-alquilo, -S(O)₀₋₂-alquenilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, -NR^cS(O)₂-alquilo (en donde R^c es hidrógeno, alquilo, alquenilo sustituido opcionalmente, alquinilo sustituido opcionalmente, hidroxil, alcoxi, alqueniloxi, o cianoalquilo), alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilaminoalquiloxi, dialquilaminoalquiloxi, alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, 25 alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alcoxialquiloxi, y -C(O)NR^aR^b (en donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo sustituido opcionalmente, alquinilo sustituido opcionalmente, hidroxil, alcoxi, alqueniloxi, o cianoalquilo).

"Arilo sustituido opcionalmente" significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, que está sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados de halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxil, alquilo, 30 alquenilo, alquinilo, alcoxi, carboxi, éster carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -C(O)NR'R" (en donde R' es hidrógeno o alquilo y R" es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NR'C(O)R" (en donde R' es hidrógeno o alquilo y R" es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), y -NHS(O)₂R' (en donde R' es alquilo, arilo, o heteroarilo).

35 "Arilalquilo sustituido opcionalmente" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos arilos sustituidos opcionalmente como se define en la presente memoria.

"Arilalquiloxi sustituido opcionalmente" significa un grupo -OR en donde R es arilalquilo sustituido opcionalmente, como se define en la presente memoria.

40 "Arilalquilocarbonilo sustituido opcionalmente" significa un grupo -C(O)R en donde R es arilalquiloxi sustituido opcionalmente, como se define en la presente memoria.

"Ariloxi sustituido opcionalmente" significa un grupo -OR en donde R es arilo sustituido opcionalmente, como se define en la presente memoria.

"Ariloxycarbonilo sustituido opcionalmente" significa un grupo -C(O)R en donde R es ariloxi sustituido opcionalmente como se define en la presente memoria.

45 "Cicloalquilo sustituido opcionalmente" significa un radical cicloalquilo, como se define en la presente memoria, que está sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, hidroxil, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquilaminoalquilo, carboxi, éster carboxi, cicloalquilo, hidroxialquilo, -C(O)NR'R" (en donde R' es hidrógeno, alquilo, hidroxil, o alcoxi y R" es hidrógeno, alquilo, 50 arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -NR'C(O)R" (en donde R' es hidrógeno o alquilo y R" es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), y -NHS(O)₂R' (en donde R' es alquilo, arilo, o heterocicloalquilo).

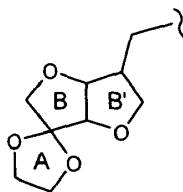
"Cicloalquilocarbonilo sustituido opcionalmente" significa un grupo -C(O)OR en donde R es cicloalquilo sustituido opcionalmente como se define en la presente memoria.

"Heteroarilo sustituido opcionalmente" significa un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados de halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, hidroxilo, oxo (si lo permiten las reglas de valencia), carboxi, éster carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo, arilo sustituido opcionalmente, $-C(O)NR'R''$ (en donde R' es hidrógeno o alquilo y R'' es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), $-NR'C(O)R''$ (en donde R' es hidrógeno o alquilo y R'' es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), y $-NHS(O)_2R'$ (en donde R' es alquilo, arilo, o heteroarilo).

"Heterocicloalquilo sustituido opcionalmente" significa un anillo heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria, sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados de halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalquiloalcoxycarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, cicloalquiloalquiloalcoxycarbonilo, $-C(O)NR'R''$ (en donde R' es hidrógeno o alquilo y R'' es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), $-NR'C(O)R''$ (en donde R' es hidrógeno o alquilo y R'' es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), amino, alquilamino, dialquilamino, y $-NHS(O)_2R'$ (en donde R' es alquilo, arilo, o heteroarilo).

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

"Espiro", "Espirociclilo" o "anillo espiro" se refiere a un anillo que se origina a partir de un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, como se representa más adelante, un átomo del anillo de un sistema de anillos con puente saturado (anillos B y B'), pero no un átomo de cabeza de puente, puede ser un átomo compartido entre el sistema de anillos con puente saturado y un espirociclilo (anillo A) unido a él.



"Rendimiento" para cada una de las reacciones descritas en la presente memoria se expresa como un porcentaje del rendimiento teórico.

Definiciones para el Compuesto de fórmula 100

Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 100 se definen en WO 2004/006846 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/522.004) que se incorpora en la presente memoria por referencia. Por ejemplo "alquilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 100 tiene el significado proporcionado en WO 2004/006846 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/522.004). Siempre que un compuesto de fórmula 100 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 100", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2004/006846 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/522.004).

Definiciones para el Compuesto de fórmula 101

Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 101 se definen en WO 2005/112932 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.789). Por ejemplo "heterociclilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 101 tiene el significado proporcionado en WO 2005/112932 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.789). Siempre que un compuesto de fórmula 101 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 101", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2005/112932 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.789).

Definiciones para el Compuesto de fórmula A-B-C

Los términos usados para describir el alcance de la fórmula A-B-C se definen en WO 2005/030140 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/573.336). Por ejemplo "heterociclilo sustituido opcionalmente" para la fórmula A-B-C tiene el significado proporcionado en WO 2005/030140 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/573.336). Siempre que un compuesto de fórmula A-B-C se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula A-B-C", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2005/030140 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/573.336).

Definiciones para el Compuesto de fórmula 103

5 Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 103 se definen en WO 2006/014325 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/571.140). Por ejemplo "heterocicilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 103 tiene el significado proporcionado en WO 2006/014325 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/571.140). Siempre que un compuesto de fórmula 103 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 103", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2006/014325 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/571.140).

Definiciones para el Compuesto de fórmula 105

10 Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 105 se definen en WO 2006/074057 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.719). Por ejemplo "heterocicilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 105 tiene el significado proporcionado en WO 2006/074057 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.719). Siempre que un compuesto de fórmula 105 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 105", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2006/074057 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.719).

Definiciones para el Compuesto de fórmula 107

15 Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 107 se definen en WO 2004/050681 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/533.555). Por ejemplo "arilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 107 tiene el significado proporcionado en WO 2004/050681 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/533.555). Siempre que un compuesto de fórmula 107 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 107", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2004/050681 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/533.555).

Definiciones para el Compuesto de fórmula 108

25 Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 108 se definen en WO 2005/117909 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.173). Por ejemplo "arilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 108 tiene el significado proporcionado en WO 2005/117909 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.173). Siempre que un compuesto de fórmula 108 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 108", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2005/117909 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.173).

Definiciones para el Compuesto de fórmula 109

30 Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 109 se definen en WO 2006/071819 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.291). Por ejemplo "arilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 109 tiene el significado proporcionado en WO 2006/071819 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.291). Siempre que un compuesto de fórmula 109 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 109", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2006/071819 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.291).

Otras definiciones

"Inhibidor de AKT" incluye, por ejemplo, LY294002, PKC412, y los compuestos descritos en WO 2006/071819 y WO05/117909.

40 "Agente(s) alquilante(s)" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: Clorambucilo, Clormetina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalán, Carmustina, Estreptozocina, Fotemustina, Lomustina, Estreptozocina, Carboplatino, Cisplatino, Oxaliplatino, BBR3464, Busulfán, Dacarbazina, Mecloretamina, Procarbazina, Temozolomida, TioTEPA, y Uramustina.

45 "Anticuerpo(s)" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: anticuerpo frente a IGF1R (incluyendo, por ejemplo, MoAB ^oIGF-1R A12, 19D12, h7C10 y CP-751871), Alemtuzumab, Bevacizumab (Avastina®), Cetuximab (Erbix®), Gemtuzumab, Gemtuzumab ozogamicina, Ibritumomab (tiuxetán), Panitumumab, Rituximab, Tositumomab, y Trastuzumab (Herceptina®).

"Antimetabolito(s)" incluye, por ejemplo, metotrexato, Pemetrexed, Raltitrexed, Cladribina, Clofarabina, Fludarabina, Mercaptopurina, Tioguanina, Capecitabina, Citarabina, fluorouracilo (administrado con o sin leucovorina o ácido folínico), y Gemcitabina.

50 "Agente(s) antimicrotúbulos" incluye, por ejemplo, Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina, Vinflunina, y Vindesina.

"Inhibidor(es) de aromatasas" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: Aminoglutetimida, Anastrozol (Arimidex®), Letrozol (Femara®), Exemestano (Aromasina®), y Formestano (Lentaron®).

"Cáncer" se refiere a estados de enfermedad de proliferación celular, incluyendo, pero no limitado a: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, inestomatoma; Gastrointestinal: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), del intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), del intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomyoma); Tracto genitourinario: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), de vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatosos, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes maligno, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma; Ginecológicos: de útero (carcinoma endometrial), de cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pre-tumoral), de ovarios (carcinoma de ovarios [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario), de las trompas de falopio (carcinoma); Hematológico: de la sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevo displásico, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; Glándulas adrenales: neuroblastoma; y cáncer de mama. Así, el término "célula cancerosa" como se proporciona en la presente memoria, incluye una célula que padece una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

"Inhibidor de cMET" incluye, por ejemplo, los compuestos descritos en WO06/108059, WO 2006/014325, y WO 2005/030140.

"Inhibidor de EGFR" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: Lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), AEE788 y HKI-272, EKB-569, CI1033, y los compuestos descritos en WO 2004/006846 y WO 2004/050681.

"Inhibidor de ErbB2" incluye, por ejemplo, Lapatinib (GW572016), y PKI-166.

"Terapia con hormonas" o "terapia hormonal" incluye, por ejemplo, el tratamiento con uno o más de los siguientes: esteroides (p. ej., dexametasona), finasteride, tamoxifeno, y un inhibidor de aromatasa.

"Inhibidor(es) de HSP90" incluye, por ejemplo, 17-AAG, 17-DMAG, Geldanamycin, 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida [NVP-AUY922 (VER 52296)], 6-cloro-9-((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-2-amina (CNF2024, también denominado BII021), los compuestos descritos en WO2004072051, los compuestos descritos en WO2005028434, los compuestos descritos en WO2007035620 y los compuestos descritos en WO2006091963.

"Terapia de hipotermia" es un tipo de tratamiento en el que el tejido corporal se expone a altas temperaturas para dañar y matar a las células cancerosas o para hacer que las células cancerosas sean más sensibles a los efectos de la radiación y determinados fármacos anticancerosos.

"Inhibidor(es) de IGF1R" incluye, por ejemplo, Tirfostina AG 1024 y los compuestos descritos en WO06/074057.

"Enfermedades o afecciones dependientes de quinasas" se refiere a afecciones patológicas que dependen de la actividad de una o más proteínas quinasas. Las quinasas, bien directamente o indirectamente, participan en las rutas de transducción de señales de una variedad de actividades celulares incluyendo proliferación, adhesión, migración, diferenciación e invasión. Las enfermedades asociadas con las actividades quinasas incluyen crecimiento tumoral, la neovascularización patológica que apoya el crecimiento de tumores sólidos, y asociadas con otras enfermedades en donde está implicada una vascularización local excesiva, tales como enfermedades oculares (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, y semejantes) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide, y semejantes).

Aunque no se pretende la vinculación a ninguna teoría, las fosfatasa también pueden jugar un papel en las "enfermedades o afecciones dependientes de quinasas" como cognados de quinasas; esto es, las quinasas fosforilan y las fosfatasa desfosforilan, por ejemplo, sustratos proteicos. Por lo tanto, los compuestos de la invención, aunque modulan la actividad quinasas como se describe en la presente memoria, también pueden modular, bien directamente o indirectamente, la actividad fosfatasa. Esta modulación adicional, si está presente, puede ser sinérgica (o no) respecto a la actividad de compuestos de la invención frente a una quinasas o familia de quinasas relacionada o de otra manera interdependiente. En cualquier caso, como se ha afirmado previamente, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades caracterizadas, en parte, por niveles anormales de proliferación celular (es decir, crecimiento tumoral), muerte celular programada (apoptosis), migración celular e invasión y angiogénesis asociada con el crecimiento tumoral.

"Metabolito" se refiere al producto de degradación o final de un compuesto o su sal producido por el metabolismo o biotransformación en el cuerpo animal o humano; por ejemplo, la biotransformación en una molécula más polar, tal como por oxidación, reducción o hidrólisis, o en un conjugado (véase, Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8ª Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990 para una discusión de biotransformación). Tal y como se usa en la presente memoria, el metabolito de un compuesto de la invención o su sal puede ser la forma biológicamente activa del compuesto en el cuerpo. En un ejemplo, puede usarse un profármaco, de manera que la forma biológicamente activa, un metabolito, se libera *in vivo*. En otro ejemplo, un metabolito biológicamente activo se descubre casualmente, esto es, no se realizó un diseño de profármaco *per se*. Un ensayo para determinar la actividad de un metabolito de un compuesto de la presente invención es conocido para un experto en la técnica a la luz de la presente descripción.

"Paciente", para los propósitos de la presente invención, incluye seres humanos y otros animales, particularmente mamíferos, y otros organismos. Así, los métodos son aplicables tanto a terapia humana como a aplicaciones veterinarias. En una realización, el paciente es un mamífero y, en otra realización, el paciente es un ser humano.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Puede encontrarse información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, o S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19.

Los ejemplos de sales de adición a ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y semejantes; así como ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butylacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico y semejantes.

Los ejemplos de sales de adición a base farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ion metálico, tal como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y semejantes. Las sales preferibles son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de aminos primarias, secundarias y terciarias, aminos sustituidas incluyendo aminos sustituidas naturales, aminos cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, trometamina, N-metilglucamina, resinas de poliamina, y semejantes. Las bases orgánicas ejemplares son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

"Platino(s)" y "agente(s) que contiene(n) platino" incluye, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino.

"Profármaco" se refiere a compuestos que se transforman (típicamente rápidamente) *in vivo* para rendir el compuesto parental de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Los ejemplos comunes incluyen, pero no están limitados a, formas éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que porta un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, ésteres de alquilo (por ejemplo, con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos y el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada). Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo, tales como, pero no limitado a, bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, amidas primarias, y amidas de alquilo secundarias y terciarias (por ejemplo, con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos). Las

amidas y ésteres de los compuestos de la presente invención pueden prepararse según métodos convencionales. Una discusión concienzuda de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

5 "Inhibidor(es) de Raf" incluye, por ejemplo, sorafenib y los compuestos descritos en WO 2005/112932.

"Análogo(s) de rapamicina" incluye, por ejemplo, CCI-779, AP23573, RAD001, TAFA93, y los compuestos descritos en WO 2004/101583 y US 7.160.867.

10 "Inhibidor(es) de tirosina quinasa de receptor" incluye, por ejemplo, inhibidores de AKT, EGFR, ErbB2, IGF1R, Met, Raf, y VEGFR2. Los ejemplos de inhibidores de tirosina quinasa de receptor pueden encontrarse en WO 2006/108059 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/910.720), WO 2006/074057 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.719), WO 2006/071819 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.291), WO 2006/014325 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/571.140), WO 2005/117909 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.173), WO 2005/030140 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/573.336), WO 2004/050681 Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/533.555), WO 2005/112932 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.789), y WO 2004/006846 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/522.004). En particular, las solicitudes citadas en este párrafo se indican para el propósito de proporcionar ejemplos específicos y realizaciones genéricas (y las definiciones asociadas con los términos usados en las realizaciones) de compuestos que son útiles en la práctica de la invención. Estas referencias también describen ensayos in vitro útiles en la práctica de esta invención.

"Taxano(s)" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: Paclitaxel (Taxol®) y Docetaxel (Taxotere®).

20 "Cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad de un compuesto de la invención, que cuando se administra a un paciente, mejora un síntoma de la enfermedad. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, del estado de enfermedad y su gravedad, de la edad del paciente que se va a tratar, y semejantes. La cantidad terapéuticamente efectiva puede determinarla rutinariamente un experto en la técnica teniendo en cuenta su conocimiento y esta descripción.

25 "Inhibidor de topoisomerasa" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: amsacrina, camptotecina, etopósido, fosfato de etopósido, exatecán, irinotecán, lurtotecán, tenipósido, y topotecán.

30 "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno, o síndrome, tal y como se usa en la presente memoria, incluye (i) prevenir que ocurra la enfermedad, trastorno, o síndrome en un ser humano, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno, o síndrome no se desarrollen en un animal que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad, trastorno, o síndrome pero que todavía no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad, trastorno, o síndrome; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno, o síndrome, es decir, parar su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno, o síndrome, es decir, causar la regresión de la enfermedad, trastorno, o síndrome. Como se sabe en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para la administración sistémica frente a localizada, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de la administración, interacción con fármacos y la gravedad de la afección, y serán discernibles con experimentación rutinaria por un experto en la técnica.

35 "Inhibidor(es) de la quinasa SRC y/o ABL" incluye, por ejemplo, dasatinib, imatinib (Gleevec®), y los compuestos descritos en WO 2006/074057.

40 "Inhibidor de VEGFR" incluye, por ejemplo, uno o más de los siguientes: ZD6474 (Zactima), sorafenib, Angiozima, AZD2171, SU5416, PTK787, AEE788, sunitinib (SUTENT), y los compuestos descritos en WO 2004/050681 y WO 2004/006846.

Realizaciones de la invención

En una realización, el cáncer está mediado, al menos en parte, por la inhibición de MEK.

45 En otra realización, el cáncer se selecciona de melanoma, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de tiroides papilar, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer endometrial, y cáncer de ovarios.

En otra realización, uno o más del o de los tratamientos es uno o más agentes quimioterapéuticos.

50 En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de un taxano(s), platino(s), inhibidor(es) de topoisomerasa, agente(s) alquilante(s), antimetabolito(s), agente(s) antimicrotúbulos, e inhibidor(es) de bcr-abl. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un agente(s) antimicrotúbulos seleccionado de Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina, y Vindesina.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de rapamicina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, gemcitabina, dacarbazina, topotecán e irinotecán.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de AKT. En otra realización, el inhibidor de AKT se selecciona de un compuesto de la Tabla 2a y Tabla 2b.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de un compuesto de la Tabla 2a y Tabla 2b.

- 5 En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de cMET. En otra realización, el inhibidor de cMET se selecciona de un compuesto de la Tabla 3a, Tabla 3b, y Tabla 3c.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de un compuesto de la Tabla 3a, Tabla 3b, y Tabla 3c.

- 10 En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de EGFR. En otra realización, el inhibidor de EGFR se selecciona de Lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), AEE788, HKI-272, EKB-569, CI1033, y un compuesto seleccionado de la Tabla 4 y Tabla 7. En otra realización, el inhibidor de EGFR se selecciona de la Tabla 4 y Tabla 7.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un compuesto seleccionado de la Tabla 4 y Tabla 7.

- 15 En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de ErbB2. En otra realización, el o los agentes quimioterapéuticos se selecciona de lapatinib, EKB-569, HKI272, y CI1033.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de HSP90. En otra realización, el inhibidor de HSP90 es 17-AAG, 17-DMAG, Geldanamicina, y CNF2024.

- 20 En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de IGF1R. En otra realización, el inhibidor de IGF1R se selecciona de un compuesto de la Tabla 5a y Tabla 5b.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de un compuesto de la Tabla 5a y Tabla 5b.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de Raf. En otra realización, el inhibidor de Raf se selecciona de sorafenib y un compuesto de la Tabla 6.

- 25 En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de VEGFR. En otra realización, el inhibidor de VEGFR se selecciona de un compuesto de la Tabla 4 y Tabla 7.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de rapamicina, un análogo de rapamicina, PI103, SF1126, y BEZ235. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de rapamicina, CCI-779, AP23573, RAD001, TAF93, PI103, SF1126, y BEZ235. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de rapamicina, CCI-779, AP23573, RAD001, PI103, y SF1126. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es rapamicina. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un análogo de rapamicina.

- 30 En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un análogo de rapamicina.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es 2-metil-2-(4-(3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)fenil)propanonitrilo.

- 35 En otra realización, uno o más del o de los tratamientos se selecciona de terapia con radiación e hipotermia. En otra realización, uno o más del o de los tratamientos es radiación.

En otra realización, uno o más del o de los tratamientos es uno o más anticuerpos. En otra realización, uno o más de los anticuerpos se selecciona de anticuerpo frente a IGF1R (incluyendo, por ejemplo, MoAb ^qIGF-1R A12, 19D12, h7C10 y CP-751871), Alemtuzumab, Bevacizumab (Avastina®), Cetuximab (Erbix®), Gemtuzumab, Gemtuzumab ozogamicina, Ibritumomab (tiuxetán), Panitumumab, Rituximab, Tositumomab, y Trastuzumab (Herceptina®).

- 40 En otra realización, uno o más del o de los tratamientos es radiación.

En otra realización, uno o más del o de los tratamientos es cirugía.

En otra realización, uno o más del o de los tratamientos es una o más terapias hormonales. En otra realización, una o más de las terapias hormonales se selecciona de tamoxifeno y un inhibidor de aromatasa.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es gemcitabina.

- 45 En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es Imatinib (es decir, Gleevec®).

En otra realización, el cáncer es CML primaria o recidivante y/o leucemia mielógena aguda (AML) y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos y uno o más anticuerpos. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de Imatinib (es decir, Gleevec®) y PKC412; en otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es Imatinib (es decir, Gleevec®). En otra realización, uno o más del o de los anticuerpos se selecciona de MoAb ^qIGF-1R A12 y trastuzumab.

- 50 En otra realización, uno o más del o de los anticuerpos se selecciona de MoAb ^qIGF-1R A12 y trastuzumab.

En otra realización, el cáncer es cáncer de próstata y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de uno o más del o de los anticuerpos. En otra realización uno o más del o de los anticuerpos es MoAb ^αIGF-1R A12.

5 En otra realización, el cáncer es melanoma maligno y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de cirugía y uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de un agente(s) alquilante(s), taxano(s), platino(s), e inhibidor(es) de Raf. En otra realización, uno o más agentes quimioterapéuticos se selecciona de sorafenib, Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®), dacarbazina, rapamicina, mesilato de imatinib (Gleevec®), sorafenib, y carboplatino.

10 En otra realización, el cáncer es cáncer de colon o rectal y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de cirugía, radiación, uno o más agentes quimioterapéuticos, y uno o más anticuerpos. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, 5-fluorouracilo, Capecitabina (Xeloda), Irinotecán (Camptosar), FOLFOX (Ácido folínico, 5-FU, Oxaliplatino), y leucovorina. En otra realización, uno o más del o de los anticuerpos se selecciona de bevacizumab y cetuximab.

15 En otra realización, el cáncer es cáncer pancreático y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de cirugía, radiación, y uno o más agentes quimioterapéuticos. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de erlotinib (Tarceva®), gemcitabina, 5-fluorouracilo, leucovorina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, gemcitabina, irinotecán, paclitaxel, capecitabina, y estreptozocina.

20 En otra realización, el cáncer es cáncer de mama y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de cirugía, radiación, uno o más agentes quimioterapéuticos, una o más terapias hormonales, y uno o más anticuerpos. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de lapatinib (Tykerb®), Paclitaxel (Taxol®), docetaxel, capecitabina, Ciclofosfamida (Citoxán), metotrexato, fluorouracilo, doxorubicina, epirubicina, gemcitabina, carboplatino (Paraplatino), cisplatino (Platinol), vinorelbina (Navelbina), capecitabina (Xeloda), doxorubicina liposomal pegilada (Doxil), y paclitaxel unido a albúmina (Abraxano). En otra realización, uno o más del o de los anticuerpos se selecciona de MoAb IGF-1R A12, bevacizumab (Avastina), y trastuzumab. En otra realización, una o más de la o de las terapias hormonales se selecciona de tamoxifeno, Toremifeno (Fareston), Fulvestrant (Faslodex), Acetato de megestrol (Megace), ablación de ovarios, e inhibidor(es) de aromatasa; en otra realización, uno o más del o de los inhibidores de aromatasa se selecciona de etrozol (Femara), anastrozol (Arimidex), y exemestano (Aromasina).

30 En otra realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de cirugía, radiación, uno o más anticuerpos, y uno o más agentes quimioterapéuticos. En otra realización, el o los agentes quimioterapéuticos se selecciona de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, Zactima (ZD6474), Paclitaxel, Docetaxel (Taxotere®), Gemcitabina (Gemzar®), Vinorelbina, Irinotecán, Etopósido, Vinblastina, Erlotinib (Tarceva®), y Pemetrexed. En otra realización, uno o más del o de los anticuerpos es Bevacizumab.

35 En otra realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de cirugía, radiación, y uno o más agentes quimioterapéuticos. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, etopósido, irinotecán, fosfamida, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, Topotecán, ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina (CAV), metotrexato, y vinorelbina.

40 En otra realización, el cáncer es cáncer de tiroides papilar o anaplásico, y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de cirugía, radiación, terapia con yodo radiactivo, una o más terapias hormonales, y uno o más agentes quimioterapéuticos. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de píldoras de hormona tiroidea, Doxorubicina y un platino(s).

45 En otra realización, el cáncer es cáncer endometrial y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de cirugía, radiación, terapia hormonal, y uno o más agentes quimioterapéuticos. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de paclitaxel, doxorubicina, y cisplatino. En otra realización, una o más de la terapia hormonal se selecciona de acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, y Tamoxifeno.

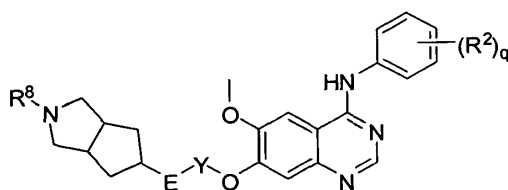
50 En otra realización, el cáncer es cáncer de ovario y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de cirugía, radiación, y uno o más agentes quimioterapéuticos. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de un compuesto de platino (tal como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino), un taxano (tal como paclitaxel o docetaxel), topotecán, antraciclinas (tales como doxorubicina (Adriamicina) y doxorubicina liposomal (Doxil)), gemcitabina, ciclofosfamida, vinorelbina (Navelbina), hexametilmelamina, ifosfamida, y etopósido.

55 En otra realización, uno o más del o de los tratamientos se selecciona de uno o más agentes quimioterapéuticos, radiación, terapia de hipotermia, uno o más anticuerpos, y cirugía. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de un inhibidor de EGFR, isotretinoína, un platino (p. ej., cisplatino, oxaliplatino, y carboplatino), epirubicina, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, un taxano (p. ej., docetaxel (Taxotere®)), y fluorouracilo [5-FU]. En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de cisplatino, carboplatino, y docetaxel. En otra realización, uno o más del o de los anticuerpos es cetuximab (Erbix®).

En otra realización, uno o más del o de los tratamientos se selecciona de radiación y cirugía.

En otra realización de la invención, uno o más de los tratamientos se selecciona de rapamicina, CCI-779, AP23573, RAD001, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, gemcitabina, dacarbazina, topotecán, irinotecán, sorafenib, paclitaxel, docetaxel, Lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), 5-fluorouracilo, Capecitabina (Xeloda), FOLFOX (Ácido folínico, 5-FU, Oxaliplatino), estreptozocina, Ciclofosfamida (Citoxán), metotrexato, doxorubicina, epirubicina, vinorelbina (Navelbina), doxorubicina liposomal pegilada (Doxil), y paclitaxel unido a albúmina (Abraxano), Etopósido, Vinblastina, Pemetrexed, leucovorina, fosfamida, ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina (CAV), píldoras de hormona tiroidea, hexametilmelamina, ifosfamida, Imatinib (es decir, Gleevec®), MoAb ^qIGF-1R A12, IGF-1R 19D12, IGF-1R h7C10, IGF-1R CP-751871, Alemtuzumab, Bevacizumab (Avastina®), Cetuximab (Erbix®), Gemtuzumab, Gemtuzumab ozogamicina, Ibritumomab (tiuxetán), Panitumumab, Rituximab, Tositumomab, Trastuzumab (Herceptina®), tamoxifeno, Toremifeno (Fareston), Fulvestrant (Faslodex), Acetato de megestrol (Megace), ablación de ovarios, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, y un inhibidor de aromatasa.

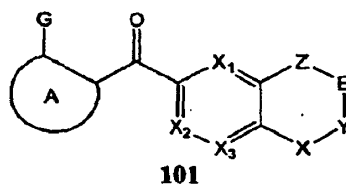
En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos tiene la fórmula 100:



100

en donde q es 1, 2, o 3; E es -NR⁹-, -O-, o está ausente e Y es -CH₂CH₂-, -CH₂-, o está ausente, siempre que cuando E es -NR⁹- o -O-, entonces Y es -CH₂CH₂-; R² se selecciona de halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -OR³, y alquilo inferior sustituido opcionalmente; R⁸ se selecciona de -H, alquilo inferior sustituido opcionalmente, -CO₂R³, -C(O)N(R³)R⁴, -SO₂R⁴, y -C(O)R³; o un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo y opcionalmente como una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable. Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 100 se definen en WO 2004/006846 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/522.004). Por ejemplo "alquilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 100 tiene el significado proporcionado en WO 2004/006846 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/522.004). Siempre que un compuesto de fórmula 100 se describe en esta solicitud; ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 100", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2004/006846 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/522.004).

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos tiene la fórmula 101:



101

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

A es un alicíclico de tres a siete miembros, un orto-arileno de cinco a seis miembros o un orto-heteroarileno de cinco a seis miembros que contiene entre uno y tres heteroátomos, cualquiera de los mencionados anteriormente sustituido opcionalmente con hasta cuatro R;

cada R se selecciona independientemente de -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OR³, -N(R³)R³, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂N(R³)R³, -CO₂R³, -C(O)N(R³)R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, -OC(O)R³, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterociclilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente;

opcionalmente, dos de R, junto con los átomos a los que están unidos, forman un primer sistema de anillos fusionado con A, estando dicho primer sistema de anillos sustituido con cero a tres de R¹;

X₁, X₂ y X₃ se seleccionan independientemente de -CR¹= o -N=;

cada R¹ se selecciona independientemente de -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OR³, -N(R³)R³, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂N(R³)R³, -CO₂R³, -C(O)N(R³)R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, -OC(O)R³, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterociclilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente;

Z y X se seleccionan cada uno independientemente de $-C(R^2)=$, $-N=$, $-N(R^2)-$, $-S(O)_{0-2}-$, y $-O-$;

E e Y se seleccionan cada uno independientemente de ausente, $-C(R^2)(R^2)-$, $-C(=O)-$, $-C(R^2)=$ y $-N=$, pero E e Y no están ambos ausentes, y E e Y no son ambos $-N=$ cuando tanto Z como X son $-N=$;

5 cada R^2 se selecciona independientemente de R^3 , $-N(R^3)(R^3)$, $-C(O)N(R^3)R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$, y $-N(R^3)C(O)R^3$;

cada R^3 se selecciona independientemente de $-H$, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, alicíclico C_{3-7} sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterociclilalquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente;

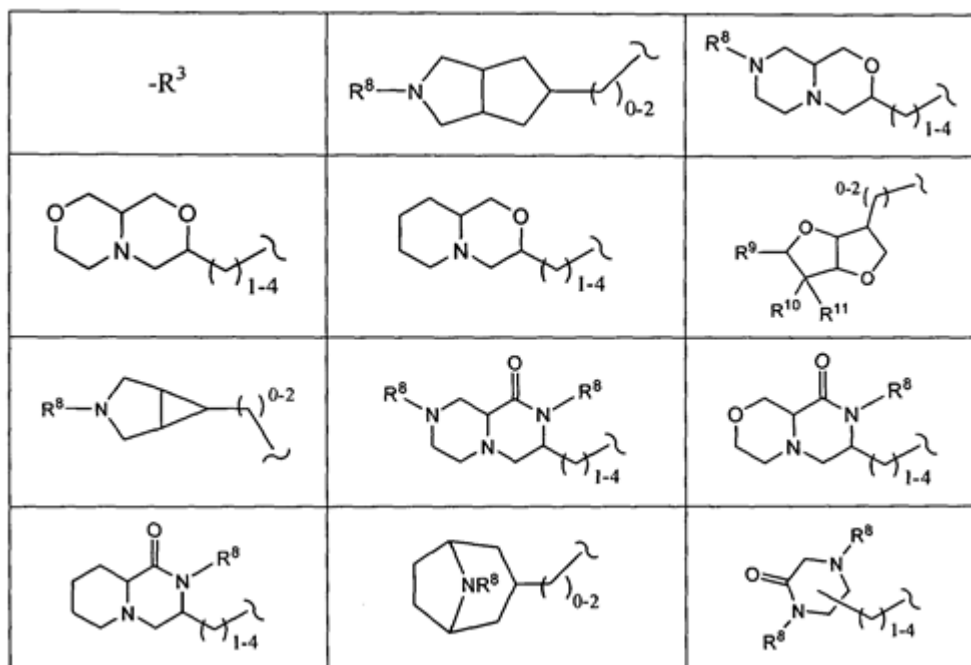
10 opcionalmente, dos de R^3 , cuando se toman junto con un nitrógeno común al que están unidos, forman un heterociclilo de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente, conteniendo dicho heterociclilo de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado de N, O, S, y P; y

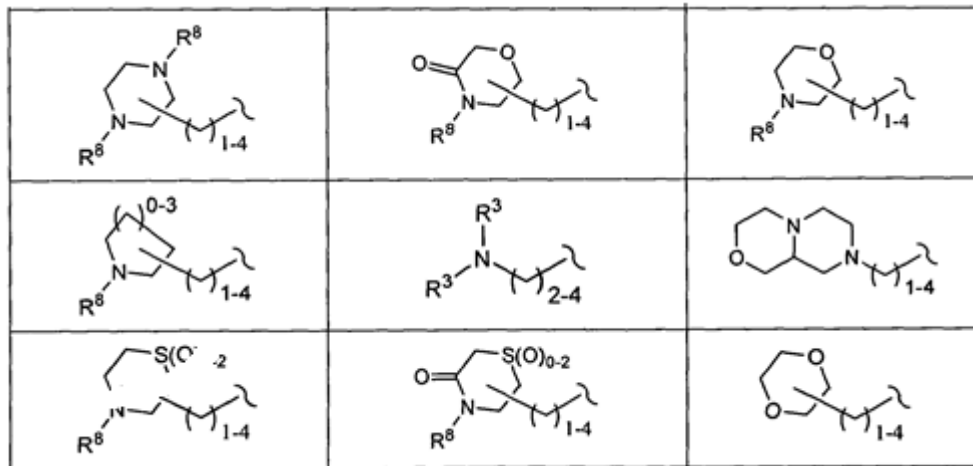
G se selecciona de $-CO_2R^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3)R^3$, $-C(O)NR^3$, $-C(O)NR^3[C(R^3)_2]_{0-1}R^3$, $-C(O)NR^3O[C(R^3)_2]_{0-1}R^3$, $-N(R^3)CO_2R^3$, $-N(R^3)C(O)N(R^3)R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-N(R^3)R^3$, $-S(O)_{0-2}R^3$, $-SO_2N(R^3)R^3$, arilalquilo C_{0-3} sustituido opcionalmente, y heterociclilalquilo C_{0-3} sustituido opcionalmente;

15 con la condición, sin embargo, de que el compuesto no es 2-[(3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-N-(2-furanilmetil)-benzamida, N-ciclopropil-2-[(3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-benzamida, o 2-[(3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-N-(fenilmetil)-benzamida.

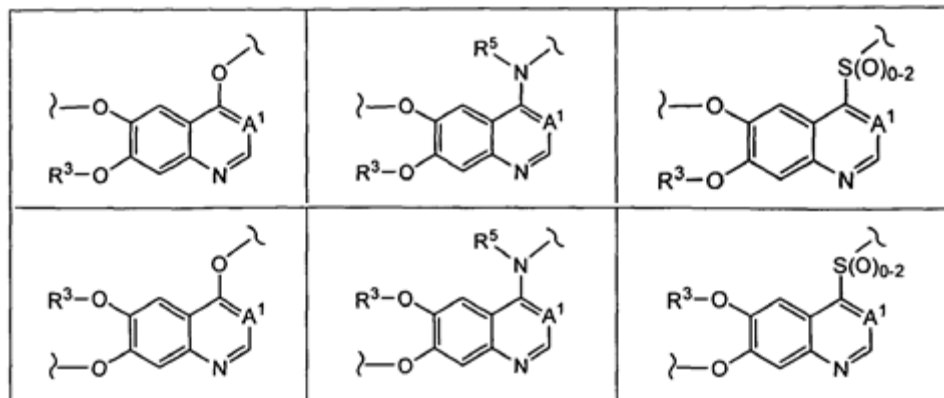
20 Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 101 se definen en WO 2005/112932 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.789). Por ejemplo "heterociclilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 101 tiene el significado proporcionado en WO 2005/112932 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.789). Siempre que un compuesto de fórmula 101 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 101", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2005/112932 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.789).

25 En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos tiene la fórmula **A-B-C** o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde A se selecciona de:

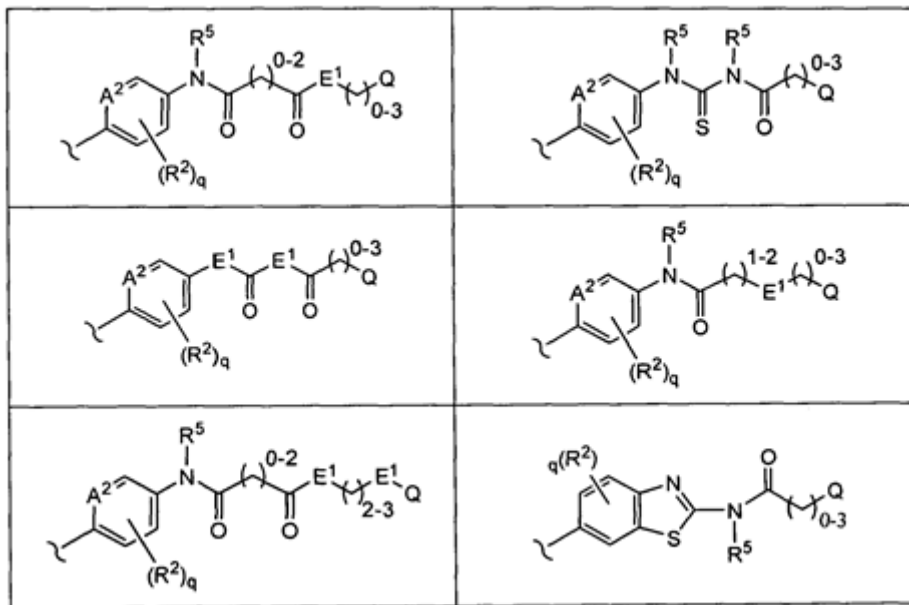


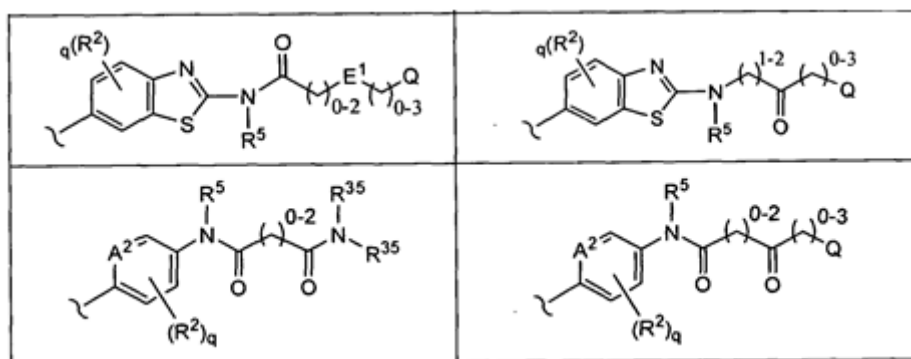


B se selecciona de:



y C se selecciona de:





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

q es 0 a 2;

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

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

- 10

cada R^{35} se selecciona independientemente de -H, -C(=O)R³, -C(=O)OR³, -C(=O)SR³, -SO₂R³, -C(=O)N(R³)R³, y alquilo inferior sustituido opcionalmente;

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

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

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

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

R^8 se selecciona de R^3 , -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -SO₂R³, y -C(O)R³;

R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de -H, y -OR¹²; o

R^9 se selecciona de -H, y -OR¹², y R^{10} y R^{11} , cuando se toman conjuntamente, son bien un alquilideno sustituido opcionalmente o un oxo; y

- 25 R^{12} se selecciona de -H, -C(O)R³, alquilidino inferior sustituido opcionalmente, arilalquilidino inferior sustituido opcionalmente, heterociclilalquilidino inferior sustituido opcionalmente, alquilideno inferior sustituido opcionalmente, alquilidenarilo inferior sustituido opcionalmente, alquilidenheterociclilo inferior sustituido opcionalmente, alquilo inferior sustituido opcionalmente, alquilarilo inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo inferior sustituido opcionalmente, y heterociclilo sustituido opcionalmente;

- 30 o dos R^{12} , cuando se toman conjuntamente, forman 1) un cetral espirocíclico correspondiente cuando dichos dos R^{12} surgen de R^{10} y R^{11} , o 2) un cetral cíclico correspondiente cuando dichos dos R^{12} surgen de R^9 y uno de R^{10} y R^{11} ;

E^1 se selecciona de -O-, -CH₂-, -N(R⁵)-, y -S(O)₀₋₂-;

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

- 35 R^{20} se selecciona de -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R³, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, y alquilo inferior sustituido opcionalmente;

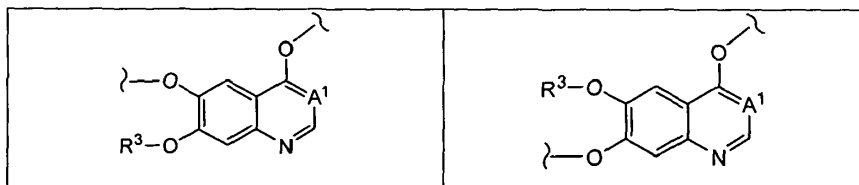
R^{60} se selecciona de -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R³, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, alquilo inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, y arilalquilo sustituido opcionalmente;

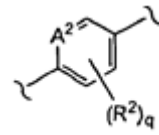
dos de R⁶⁰, cuando están unidos a un carbono no aromático, pueden ser oxo;

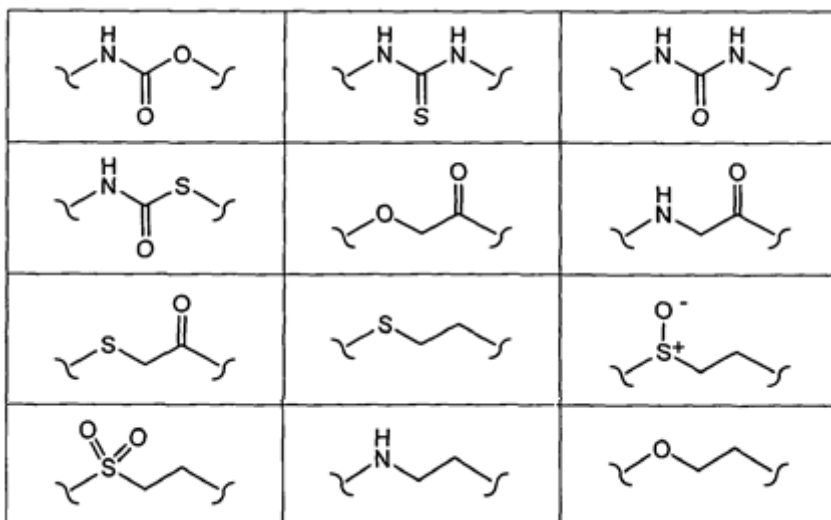
cada metileno en cualquiera de las fórmulas anteriores está sustituido opcionalmente independientemente con R²⁵;

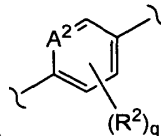
- 5 cada R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR³, -NR³R³, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂NR³R³, -CO₂R³, -C(O)NR³R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo, y alquilo inferior sustituido opcionalmente; dos de R²⁵, junto con el carbono o carbonos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un alicíclico o heteroalíclico de tres a siete miembros, dos de R²⁵ en un único carbono pueden ser oxo;

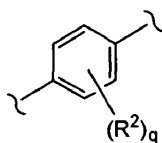
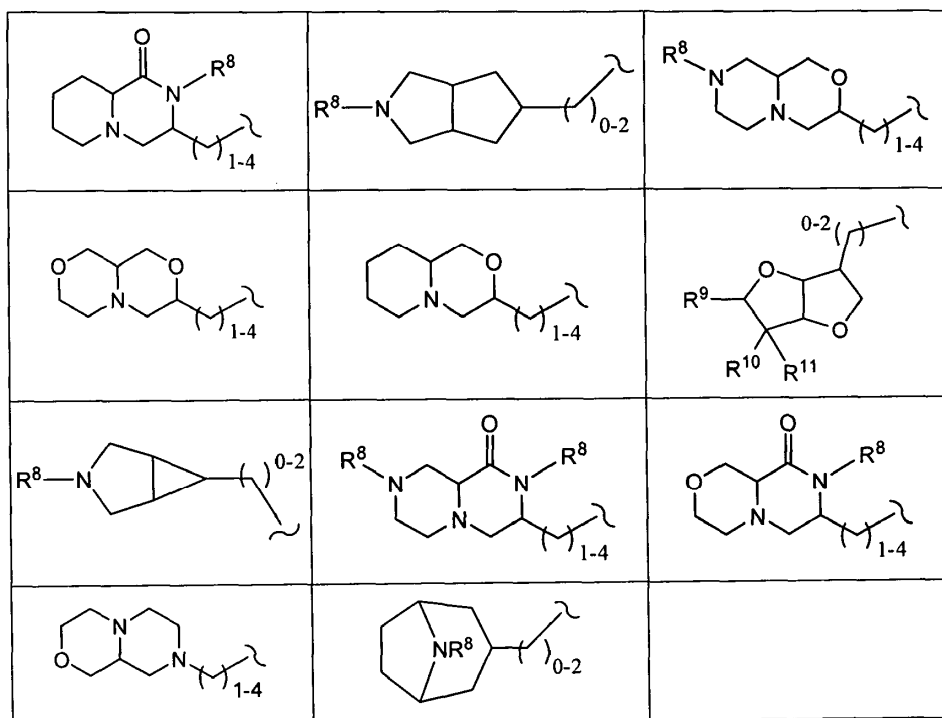
con la condición de que cuando B se selecciona de:



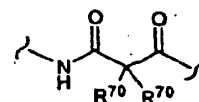
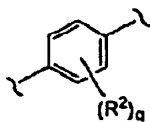
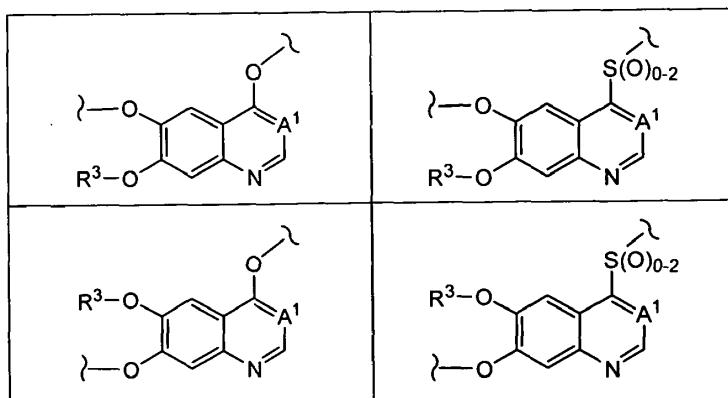
- 10 y C contiene , y la parte remanente de C contiene uno de:



- directamente unido a , entonces A debe ser uno de:



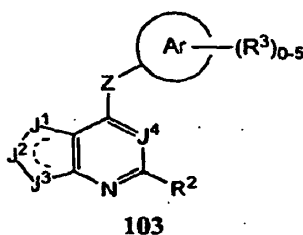
y con la condición de que cuando C contiene $(R^2)_q$, y B se selecciona de:



5 entonces la parte de C unida directamente a selección de -H, alquilo C₁₋₄, y alcoxilo C₁₋₄.
 10 entonces la parte de C unida directamente a selección de -H, alquilo C₁₋₄, y alcoxilo C₁₋₄. , cuando R⁷⁰ se

Los términos usados para describir el alcance de la fórmula A-B-C se definen en WO 2005/030140 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/573.336). Por ejemplo "heterociclillo sustituido opcionalmente" para la fórmula A-B-C tiene el significado proporcionado en WO 2005/030140 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/573.336). Siempre que un compuesto de fórmula A-B-C se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula A-B-C", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2005/030140 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/573.336).

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos tiene la fórmula **103**:



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

cada uno de J^1 , J^2 , y J^3 se selecciona independientemente de =N-, =C(R¹)-, -N(R¹)-, -O- y -S(O)₀₋₂-;

- 5 cada R¹ se selecciona independientemente de -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -OR²⁰, -N(R²⁰)R²⁰, -S(O)₀₋₂R²⁰, -SO₂N(R²⁰)R²⁰, -CO₂R²⁰, -C(O)N(R²⁰)R²⁰, -N(R²⁰)SO₂R²⁰, -N(R²⁰)C(O)R²⁰, -NCO₂R²⁰, -C(O)R²⁰, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, heterocicilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente y -D-R⁵⁰;

R² se selecciona de -H, halógeno, -OR²⁰, -S(O)₀₋₂R²⁰, -NO₂, -N(R²⁰)R²⁰, y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente;

J⁴ se selecciona de =N-, =C(H)-, y =C(CN)-;

- 10 Ar es bien un arileno de cinco o seis miembros o un heteroarileno de cinco o seis miembros que contiene entre uno y tres heteroátomos;

- 15 cada R³ se selecciona independientemente de -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -OR²⁰, -N(R²⁰)R²⁰, -S(O)₀₋₂R²⁰, -SO₂N(R²⁰)R²⁰, -CO₂R²⁰, -C(O)N(R²⁰)R²⁰, -N(R²⁰)SO₂R²⁰, -N(R²⁰)C(O)R²⁰, -NCO₂R²⁰, -C(O)R²⁰, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, heterocicilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente y un grupo -B-L-T, en donde

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

- 20 L se selecciona de ausente, -C(=S)N(R¹³)-, -C(=NR¹⁴)N(R¹³)-, -SO₂N(R¹³)-, -SO₂-, -C(=O)N(R¹³)-, -N(R¹³)-, -C(=O)alquiloC₁₋₂N(R¹³)-, -N(R¹³)alquiloC₁₋₂C(=O)-, -C(=O)alquiloC₀₋₁C(=O)N(R¹³)-, -alquilenoc₀₋₄-, -C(=O)alquiloC₀₋₁C(=O)OR³-, -C(=NR¹⁴)alquiloC₀₋₁C(=O)-, -C(=O)-, -C(=O)alquiloC₀₋₁C(=O)-, y un heterociclo de cuatro a seis miembros sustituido opcionalmente que contiene entre uno y tres heteroátomos anulares incluyendo al menos un nitrógeno; y

T se selecciona de -H, -R¹³, -alquilo C₀₋₄, -alquiloC₀₋₄Q, -OalquiloC₀₋₄Q, -alquiloC₀₋₄OQ, -N(R¹³)alquiloC₀₋₄Q, -SO₂alquiloC₀₋₄Q, -C(=O)alquiloC₀₋₄Q, -alquiloC₀₋₄N(R¹³)Q, y -C(=O)N(R¹³)alquiloC₀₋₄Q,

- 25 en donde cada uno de los alquilos y alquilenos mencionados anteriormente de -B-L-T está sustituido opcionalmente con uno o dos de R⁶⁰;

Z se selecciona de -S(O)₀₋₂-, -O-, y -NR⁴-;

R⁴ es bien -H o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente;

cada D se selecciona independientemente de -O-, -S(O)₀₋₂-, y -NR⁵-;

cada R⁵ es independientemente -H o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente;

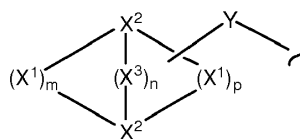
- 30 cada R¹³ se selecciona independientemente de -H, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)SR²⁰, -SO₂R²⁰, -C(=O)N(R²⁰)R²⁰, y alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente;

- 35 dos de R¹³, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, pueden combinarse para formar un heteroalíclico sustituido opcionalmente con entre uno y cuatro de R⁶⁰, dicho heteroalíclico puede comprender hasta cuatro heteroátomos anulares, y dicho heteroalíclico puede comprender un arilo o heteroarilo fusionado a él, en cuyo caso dicho arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno a cuatro adicionales de R⁶⁰;

cada R¹⁴ se selecciona independientemente de -H, -NO₂, -N(R²⁰)R²⁰, -CN, -OR²⁰, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterocicilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente;

Q es un sistema anular de cinco a diez miembros, sustituido opcionalmente con entre cero y cuatro de R²⁰;

- 40 cada R⁵⁰ es independientemente bien R²⁰, o según la fórmula **120**;



120

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

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

cada X^2 es independientemente una metina de cabeza de puente sustituida opcionalmente o un nitrógeno de cabeza de puente;

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

Y es bien:

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

15 o Y está ausente, cuando Y está ausente, dicho sistema de anillo con puente saturado está unido directamente a D a través de un carbono anular de dicho sistema de anillo con puente saturado, a no ser que D sea $-SO_2-$, en cuyo caso dicho sistema de anillo con puente saturado está unido directamente a D a través de cualquier átomo anular de dicho sistema de anillo con puente saturado;

m y p son cada uno independientemente uno a cuatro;

20 n es cero a dos, cuando n es igual a cero, hay un enlace sencillo entre los dos X^2 de cabeza de puente;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, halógeno, trihalometilo, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{20}$, $N(R^{20})R^{20}$, $-S(O)_{0-2}R^{20}$, $-SO_2N(R^{20})R^{20}$, $-CO_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{20})R^{20}$, $-N(R^{20})SO_2R^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-NCO_2R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, heterocicilalquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, y un enlace bien a Y o D; o

25 R^6 y R^7 , cuando se toman conjuntamente son oxo; o

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

cada R^8 se selecciona independientemente de $-R^{20}$, Y, $-SO_2N(R^{20})R^{20}$, $-CO_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{20})R^{20}$, $-SO_2R^{20}$, y $-C(O)R^{20}$;

30 cada R^{20} se selecciona independientemente de $-H$, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterocicilalquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente; o dos de R^{20} , cuando se toman junto con un nitrógeno común al que están unidos, pueden formar un heterociclilo de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente, conteniendo opcionalmente dicho heterociclilo de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente al menos un heteroátomo anular adicional seleccionado de N, O, S, y P;

35 cada R^{60} se selecciona independientemente de $-H$, halógeno, trihalometilo, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{20}$, $-S(O)_{0-2}R^{20}$, $-SO_2N(R^{20})R^{20}$, $-CO_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{20})R^{20}$, $-N(R^{20})SO_2R^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})CO_2R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterocicilalquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente;

40 dos de R^{60} , cuando se toman junto con un carbono común al que están unidos, pueden formar un alicíclico o heteroalicíclico de tres a siete miembros sustituido opcionalmente; y

dos de R^{60} , cuando se toman conjuntamente pueden ser oxo.

Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 103 se definen en WO 2006/014325 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/571.140). Por ejemplo "heterociclilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 103 tiene el significado proporcionado en WO 2006/014325 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/571.140). Siempre que un compuesto de fórmula 103 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula

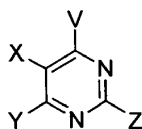
45

103", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2006/014325 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/571.140).

5 En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es *N*-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]-*N'*-[2-(4-fluorofenil)etil]etanodiamida o una sal o hidrato de la misma farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el inhibidor de cMet es *N*-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]-*N'*-[2-(4-fluorofenil)etil]etanodiamida o una sal o hidrato de la misma farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos tiene la fórmula **105**:



105

10 o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde,

V es NR₁R_{1a}, o O-R₁, en donde

R₁ es H, CN, halo, -NR₁₃R₁₄, C(O)NR₁₃R₁₄, alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₀-C₆-R₂₀, en donde R₂₀ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, o un sistema de anillos bicíclico o tricíclico de 5-12 miembros fusionado saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0-4 átomos en el anillo seleccionados de N, O, y S, en donde arilo, heteroarilo, heterociclilo C₃-C₇, o el sistema de anillos de 5-12 miembros están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, y -alquilo C₀-C₆-R₂₁;

R_{1a} es H o alquilo C₁-C₆; o

cuando V es NR₁R_{1a}, R₁ y R_{1a} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo o heteroarilo de 4-7 miembros que contiene, además del nitrógeno, hasta dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, N, y S, y en donde cada grupo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos de alquilo C₁-C₆, -NR₁₃R₁₄ o cicloalquilo C₃-C₇;

X es H, halo, alquilo C₁-C₆, NO₂, metilo mono, di, o trisustituido con halo, NR₁₃R₁₄, C(O)O-alquilo C₁-C₆, o N(R₁₃)-C(O)-alquilo C₁-C₆;

25 Y es H, halo, OH, alquilo C₁-C₆, alquilo C₀-C₆-NR₁₅R₁₆, NR₁₅R₁₆, alcoxi C₁-C₆, -N(R₁₃)-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆, -C(O)O-alquilo C₁-C₆, -O-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₀-C₆-R₂₁, -O-R₂₁, -C(O)-R₂₁, -O-(CH₂)_n-R₂₁, -C(O)-NR₁₃R₁₄, -C(O)-N(R₁₃)-arilo, -C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆, -C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-arilo, o -C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-heterociclilo;

30 o X e Y junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterociclilo o heteroarilo de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S, en donde el grupo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos restos seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆, aril-alquilo C₁-C₆, aril-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-aril-, arilOH, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, -aril-N(R₁₃)C(O)-cicloalquilo C₃-C₇-C(O)-N(R₁₄)-arilo, o un grupo de la fórmula -L-M-Q, en donde

L es un enlace o cicloalquilo C₃-C₇,

M es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆,

35 Q es NR₁₃R₁₄, N(R₁₃)C(O)-alquilo C₁-C₆, heterociclilo, o un anillo bicíclico fusionado saturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S,

en donde cada sustituyente arilo, heteroarilo, o heterociclilo en el grupo formado por X e Y está sustituido opcionalmente además con uno o dos restos seleccionados independientemente de halo, C(O)O-(CH₂)_n-fenilo, y C(O)-alquilo C₁-C₆;

40 Z es H, NR₂R₃, -S-R_{2a}, o -O-R_{2a}, en donde

R₂ es alquilo -C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆-NR₁₃R₁₄, -C(O)-arilo, -alquilo C₀-C₆-arilo, -alquilo C₀-C₆-heteroarilo, -alquilo C₀-C₆- (cicloalquilo C₃-C₇), -alquilo C₀-C₆- heterociclilo, o -alquilo C₀-C₆-sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5-12 miembros fusionado saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0-4 átomos en el anillo seleccionados de N, O, y S, en donde

45 cada alquilo está sustituido opcionalmente con fenilo, y

5 cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, o sistema de anillos de 5-12 miembros está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halo, metilo o metoxi mono, di, o trisustituido con halo, CN, NO₂, NR₁₃R₁₄, C(O)O-alquilo C₁-C₆, N(R₁₃)C(O)-alquilo C₁-C₆, -SO₂NR₁₃R₁₄, -O-C(O)-NR₁₃R₁₄, -alquilo C₀-C₆-C(O)NR₁₅R₁₆, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆, -O-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆, -alquilo C₁-C₆-NR₁₃R₁₄, -N(R₁₃)-C(O)-alquilo C₁-C₆, -N(R₁₃)-C(O)-arilo, -alquilo C₀-C₆-C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆, -alquilo C₀-C₆-C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-arilo, -O-(CH₂)_n-C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-NR₁₅R₁₆, -O-(CH₂)_n-C(O)-NR₁₅R₁₆, -alquilo C₀-C₆-C(O)-N(R₁₃)-(CH₂)_n-O-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₀-C₆-N(R₁₃)-C(O)-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₀-C₆-C(O)-heterociclilo, -alquilo C₀-C₆-C(O)-heteroarilo, -alquilo C₀-C₆-C(O)-arilo, -alquilo C₀-C₆-R₂₁, ariloxi, -O-(CH₂)_n-R₂₁, -SO₂-heterociclilo, N(R₁₃)-C(O)-cicloalquilo C₃-C₇, -alquilo C₀-C₆ C(O)O-R₂₁, cicloalquilo C₃-C₇, -alquilo C₀-C₆R₂₁, -Salquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halo o ciano,

en donde cada sustituyente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclilo está sustituido opcionalmente además con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, CF₃, alquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, NR₁₃R₁₄ y alcoxi C₁-C₆;

R₃ es H o alquilo C₁-C₆;

15 o R₂ y R₃ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo o heteroarilo de 4-7 miembros que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N, y S, y en donde el grupo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos de halo o alquilo C₁-C₆;

R_{2a} es arilo o alquilo C₀-C₆-heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con arilo, -N(R₁₃)-C(O)-cicloalquilo C₃-C₇ o -C(O)NR₁₃R₁₄;

R₁₃ y R₁₄ son independientemente H o alquilo C₁-C₆;

20 R₁₅ y R₁₆ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroarilo, o heterociclilo, o R₁₅ y R₁₆ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo o heteroarilo de 4-7 miembros en donde uno o dos carbonos del anillo se reemplazan cada uno opcionalmente con un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N, y S, y en donde cada grupo heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos restos seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁-C₆, o -C(O)O-alquilo C₁-C₆;

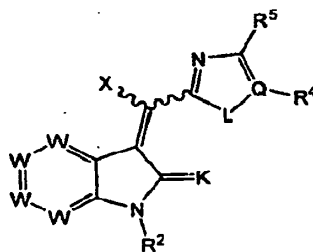
25 R₂₁ es heterociclilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo C₃-C₇, y en donde alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos restos seleccionados independientemente de halo, -S(O)₂-alquilo C₀-C₁, -C(O)-alquilo C₀-C₁, -C(O)-H, -alquilo C₀-C₁-arilo, alquilo C₁-C₆, NR₁₃R₁₄, y heterociclilo;

n es 0-6;

siempre que cuando V es NH₂, X, Y y Z no son simultáneamente H.

30 Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 105 se definen en WO 2006/074057 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.719). Por ejemplo "heterociclilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 105 tiene el significado proporcionado en WO 2006/074057 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.719). Siempre que un compuesto de fórmula 105 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 105", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO2006/074057 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.719).

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos tiene la fórmula **107**:



107

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

cada W es independientemente N o CR¹;

40 cada R¹ se selecciona independientemente de -H, halógeno, trihaloalquilo, -CN, -NH₂, -NO₂, -OR⁶, -N=CNR⁶R⁷, -N(R⁶)C(=NR⁶)NR⁶R⁷, -SR⁶, -S(O)₁₋₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)N(OR⁶)R⁷, -C(=NR⁶)NR⁶R⁷, -N(R⁶)SO₂R⁷, -NC(O)R⁶, -NCO₂R⁶, -C(O)R⁷, -R⁷, y -A-R⁷; siempre que al menos uno de R¹ sea -A-R⁷, en donde, sólo para dicho al menos un -A-R⁷, R⁷ debe ser un anillo heteroalíclico sustituido opcionalmente, y cualquier nitrógeno de dicho anillo heteroalíclico sustituido opcionalmente no puede estar unido directamente a A;

A es O, S(O)₀₋₂, y NR⁶;

L es O, S(O)₀₋₂, o NR³;

Q es C o N, cuando Q es N, entonces R⁴ no existe;

R² y R³ son cada uno independientemente -H o -R⁷;

- 5 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -N(R⁶)SO₂R⁶, -NC(O)R⁶, -NCO₂R⁶, -C(O)R⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, halógeno, trihalometilo, y -R⁷; o

R⁴ y R⁵, cuando se toman conjuntamente, forman un sistema de anillos aromático de cinco o seis miembros que contiene entre cero y dos nitrógenos, estando dicho sistema de anillos aromáticos de cinco o seis miembros sustituido opcionalmente con entre cero y cuatro de R¹⁵;

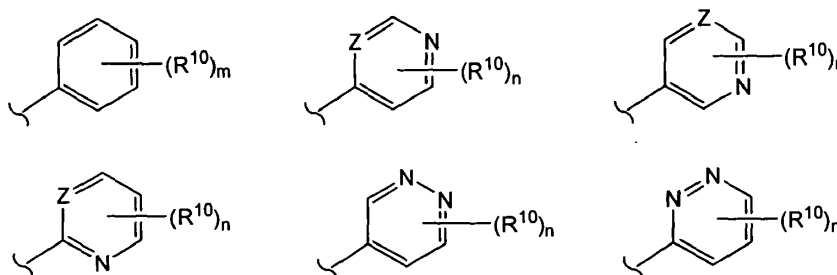
- 10 R⁶ se selecciona de -H, alquilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente, arilalquilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente, heterociclilalquilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, y heterociclilo sustituido opcionalmente;

- 15 R⁷ se selecciona de -H, alquilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente, arilalquilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente, heterociclilalquilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, y heterociclilo sustituido opcionalmente; siempre que haya al menos dos carbonos entre cualquier heteroátomo de R⁷ y A o cualquier nitrógeno al que están unidos R² o R³; o

- 20 R⁶ y R⁷, cuando se toman junto con un nitrógeno común al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente, conteniendo opcionalmente dicho anillo heterocíclico de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo;

R⁸ es -H, -NO₂, -CN, -OR⁶, y alquilo C₁₋₈ sustituido opcionalmente;

X se selecciona de una de las siguientes seis fórmulas:



- 25 en donde m es cero a cinco, n es cero a tres, y Z es N o CR¹⁰;

R¹⁰ se selecciona de -H, halógeno, trihalometilo, -NH₂, -NO₂, -OR⁶, -N=CNR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -N(R⁶)C(=NR⁸)NR⁶R⁷, -SR⁶, -S(O)₁₋₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)N(OR⁶)R⁷, -C(=NR⁸)NR⁶R⁷, -N(R⁶)SO₂R⁶, -NC(O)R⁶, -NCO₂R⁶, -C(O)R⁷, y R⁷;

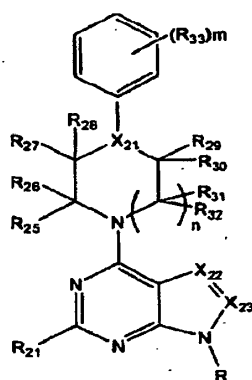
K es O, S, o NR¹¹;

- 30 R¹¹ se selecciona de ciano, -NO₂, -OR⁶, -S(O)₁₋₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)N(OR⁶)R⁷, -C(O)R⁷, y R⁶; y

cada R¹⁵ se selecciona independientemente de -H, halógeno, -NH₂, -NO₂, -OR⁶, -N=CNR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -N(R⁶)C(=NR⁸)NR⁶R⁷, -SR⁶, -S(O)₁₋₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)N(OR⁶)R⁷, -C(=NR⁸)NR⁶R⁷, -N(R⁶)SO₂R⁶, -NC(O)R⁶, -NCO₂R⁶, -C(O)R⁷, y R⁷.

- 35 Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 107 se definen en WO 2004/050681 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/533.555). Por ejemplo "arilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 107 tiene el significado proporcionado en WO 2004/050681 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/533.555). Siempre que un compuesto de fórmula 107 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 107", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2004/050681 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 10/533.555).
- 40

En otra realización, uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos tiene la fórmula **108**:



108

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

X_{21} es N o CR_{22} ;

X_{22} es N o CR_{23} ;

5 X_{23} es N o CR_{24} , pero cuando X_{22} es N, entonces X_{23} es CR_{24} ;

cada uno de R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , R_{29} y R_{30} , y cada uno de R_{31} , R_{32} y R_{33} se selecciona independientemente de -H, halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -NR₃₅R_{35a}, -S(O)₀₋₂R₃₅, -SO₂NR₃₅R_{35a}, -CO₂R₃₅, -C(O)NR₃₅R_{35a}, -N(R₃₅)SO₂R₃₅, -N(R₃₅)C(O)R₃₅, -N(R₃₅)CO₂R₃₅, -OR₃₅, -C(O)R₃₅, alquilo inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, heterociclilalquilo sustituido

10 opcionalmente, y arilalquilo sustituido opcionalmente;

R se selecciona de -H, halógeno, trihalometilo, -S(O)₀₋₂R₃₅, -SO₂NR₃₅R_{35a}, -CO₂R₃₅, -C(O)NR₃₅R_{35a}, -OR₃₅, -C(O)R₃₅, alquilo inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, heterociclilalquilo sustituido opcionalmente, y arilalquilo sustituido opcionalmente; o

15 dos de R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} o R_{32} , junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, se combinan para formar un sistema de anillos espirocíclico sustituido opcionalmente, sistema de anillos fusionados sustituido opcionalmente, y sistema de anillos con puente saturados sustituido opcionalmente;

cada uno de R_{35} y R_{35a} se selecciona independientemente de -H, alquilo inferior sustituido opcionalmente, alcoxi inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo inferior sustituido opcionalmente, arilalcoxi inferior sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterociclilalquilo inferior sustituido opcionalmente;

20 o

R_{35} y R_{35a} , junto con el átomo o átomos respectivos a los que están unidos, se combinan para formar un heterociclilo de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente; y

m es un número entero de 0 a 5;

n es un número entero de 1 a 2; y

25 con la condición de que cuando X_{22} es CR_{23} y X_{23} es N, entonces R no es arilo, aralquilo o heteroarilo sustituido opcionalmente, y que cuando X_{22} es N y X_{23} es CR_{24} , entonces R no es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente y R_{21} no es -NR₃₅R_{35a}, y que cuando X_{22} es CR_{23} y X_{23} es CR_{24} , entonces R_{21} no es arilo sustituido opcionalmente;

30 y que los compuestos 4-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 4-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 6-(4-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-fenilpiperazin-1-il)-7H-purina, 4-(4-fenilpiperazin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 4-fenil-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ol, 6-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-o-tolilpiperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)-7H-purina, 6-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-7H-purina no están incluidos en la fórmula 108.

Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 108 se definen en WO 2005/117909 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.173). Por ejemplo "arilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 108 tiene el significado proporcionado en WO 2005/117909 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/568.173). Siempre que un compuesto de fórmula 108 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula

40

V es un cíclico o heterocíclico de 4-7 miembros saturado o insaturado que contiene 1-3 átomos de O o N, sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos alcoxi C₁-C₃ o

V es un "es un grupo solubilizante bicíclico";

m es 1-3,

5 n es 1-4,

W es alquilo C₁-C₆, NR₁₀R₁₁, o W es

10 arilo, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, heteroarilo, o un sistema de anillos bicíclico o tricíclico de 5-12 miembros fusionado saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0-4 átomos en el anillo seleccionados de N, O, y S, en donde cada arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y sistema de anillos bicíclico o tricíclico fusionado está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, NO₂, CF₃, OH, NR₁₀R₁₁, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, NO₂, C(O)Oalquilo C₁-C₆, C(O)NR₁₂-alcoxi C₁-C₆, C(O)NR₁₂-heterociclilo, arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, y N-arilo, en donde cada sustituyente arilo esta sustituido opcionalmente además con halo, o

15 V, Q₂, L, y W conjuntamente forman un anillo arilo, anillo heteroarilo, anillo cicloalquilo C₃-C₇, anillo heterociclilo, o un sistema de anillos bicíclico o tricíclico de 5-12 miembros fusionado saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 0-4 átomos en el anillo seleccionados de N, O, y S, en donde cada anillo o sistema de anillos está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CN, NO₂, CF₃, OH, NR₁₀R₁₁, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, NO₂, C(O)Oalquilo C₁-C₆, C(O)NR₁₂-alcoxi C₁-C₆, C(O)NR₁₂-heterociclilo, arilo, O-arilo, NH-arilo, en donde cada sustituyente arilo esta sustituido opcionalmente además con halo; y

20 R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₆ que está sustituido opcionalmente con arilo o heteroarilo,

siempre que el compuesto no sea un compuesto seleccionado de:

4-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

4-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de etilo;

25 4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo; y

N-(4-fenoxifenil)-4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxamida.

30 Los términos usados para describir el alcance de la fórmula 109 se definen en WO 2006/071819 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.291). Por ejemplo "arilo sustituido opcionalmente" para la fórmula 109 tiene el significado proporcionado en WO 2006/071819 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.291, Siempre que un compuesto de fórmula 109 se describe en esta solicitud, ya sea por estructura o por el uso del término "fórmula 109", los términos usados para describir ese compuesto se definen por WO 2006/071819 (Solicitud a Nivel Nacional US No. de Serie 11/722.291).

Para cada una de las realizaciones anteriores, el compuesto de Fórmula I puede seleccionarse de cualquiera de las siguientes realizaciones, incluyendo de los Compuestos Representativos en la Tabla 1.

35 En otra realización de la invención, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R⁷ es halo y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. En otra realización, R⁷ es yodo o bromo. En otra realización, R⁷ es yodo. En otra realización, el compuesto es aquel en donde R⁷ es yodo o bromo y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo A.

40 En otra realización de la invención, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde X es halo y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. En otra realización, X es flúor o cloro. En otra realización, X es flúor. En otra realización, el compuesto es aquel en donde X es flúor o cloro y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo A.

45 En otra realización de la invención, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R⁷ y X son halo y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. Más específicamente, R⁷ es yodo y X es flúor. En otra realización, el compuesto es aquel en donde R⁷ es yodo y X es flúor y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo A.

50 En otra realización de la invención, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. En otra realización, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo A.

En otra realización de la invención, el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde todos los grupos son como se definen en el Resumen de la Invención.

En otra realización de la invención (A1), el compuesto de Fórmula I es aquel en donde X y R⁷ son halo y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A.

5 En otra realización (A2), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno o halo. En otra realización, R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno o flúor. En otra realización, R¹⁰ es 3-fluoro y R¹² es hidrógeno. En otra realización, R¹⁰ y R¹² son flúor, en otra realización, 3-fluoro y 4-fluoro, 4-fluoro y 5-fluoro, o 4-fluoro y 6-fluoro.

10 En otra realización de la invención (A3), el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo A.

En otra realización (A4), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde X, R⁷, y A son como se definen en el Resumen de la Invención; y

15 uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}),
 -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)),
 -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están
 20 sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido
 opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; y los otros de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son como se definen en el Resumen de la Invención; o

25 uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y los otros de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son como se definen en el Resumen de la Invención.

En otra realización de la invención (A5), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde X, R⁷, y A son como se definen en el Resumen de la Invención; y

30 R³ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}),
 -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵),
 -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente
 35 independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido
 opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; y R⁴ es como se define en el Resumen de la Invención; o

R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y

40 R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se definen en el Resumen de la Invención.

En otra realización de la realización A5, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

En otra realización de la invención (A6), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde X, R⁷, y A son como se definen en el Resumen de la Invención; y

45 R³ y R⁴ son independientemente halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}),
 -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵),
 -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente
 50 independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido
 opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; o

R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se definen en el Resumen de la Invención.

En otra realización de la realización A, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

En otra realización de la invención (A7), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde X y R⁷ son halo; A es fenileno sustituido opcionalmente con R¹⁰ y R¹² en donde R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno o halo; R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

R³ es hidrógeno y R⁴ es -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno, hidroxi, alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo y R^{8'} es hidroxi, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, alquenilo, y alquinilo; en donde el alquenilo y alquinilo están sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; o

R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

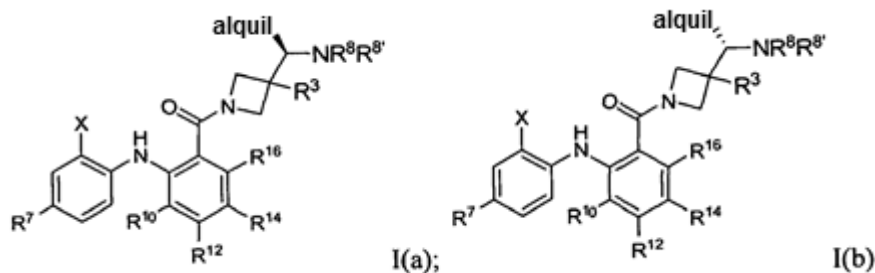
m, R^{8'}, y R⁹ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A; y a no ser que se especifique otra cosa en esta realización, R⁸ y R^{8'} son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A.

En otra realización de la invención (A8), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde R³ es hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, o amino. En otra realización, R³ es hidrógeno, flúor, hidroxi, metoxi, o amino. En otra realización, R³ es hidrógeno o hidroxi. En otra realización, R³ es hidroxi.

En otra realización de la realización A8, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde X y R⁷ son halo; A es fenileno sustituido opcionalmente con R¹⁰ y R¹² en donde R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno o halo; R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y R⁴, es como se define en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A.

Otra realización de la invención (A9) es aquella en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; R³ es hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, o amino; y R⁴ es heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquilo sustituido con -NR⁸R^{8'} en donde R⁸ y R^{8'} y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A.

En otra realización de la realización A9, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R⁴ es alquilo sustituido con -NR⁸R^{8'} en donde R⁸ y R^{8'} y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A. En otra realización, el compuesto tiene la Fórmula I(a) o I(b):



en donde R³ es como se define en A9; X, R⁷, R⁸, R^{8'}, R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A.

En otra realización de la realización A9, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R⁴ es heterocicloalquilo.

En otra realización de la realización A9, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde X y R⁷ son halo; A es fenileno sustituido opcionalmente con R¹⁰ y R¹² en donde R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno o halo; R³ es hidroxi; y R⁴ es alquilo sustituido con -NR⁸R^{8'} o R⁴ es heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; y en donde m, R³, R⁸, R^{8'}, R⁸, y R⁹ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A.

En otra realización de la invención (A10), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A donde

R⁴ es

- a) hidrógeno;
- b) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})$;
- c) $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})$;
- 5 d) $-\text{CH}_3\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{NO}_2))$;
- e) $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{CN}))$;
- f) $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{R}^{25})$;
- g) $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})=\text{CH}(\text{NO}_2)$;
- h) alquilo;
- 10 i) alquilo sustituido con uno o dos $-\text{OR}^8$ en donde R⁸ es hidrógeno, arilo, o alquilo en donde el alquilo está sustituido con uno o dos hidroxilo;
- j) alquilo sustituido con uno, dos o tres halo;
- k) alquilo sustituido con nitro;
- l) alquilo sustituido con $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^9$ (en donde m es 0 y R⁹ es arilo);
- 15 m) alquilo sustituido con heterocicloalquilo sustituido opcionalmente;
- n) alqueno;
- o) $-\text{NR}^8\text{R}^8$ (en donde R⁸ y R⁸ son independientemente hidrógeno; alquilo; alqueno; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con uno o dos $-\text{NR}^{30}\text{R}^{30}$ en donde R³⁰ y R³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; alquilo sustituido con heteroarilo sustituido opcionalmente; o alquilo sustituido con cicloalquilo sustituido opcionalmente);
- 20 p) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ (en donde R⁸ es hidrógeno, alquilo, o alqueno; y R⁸ es hidrógeno; hidroxilo; alquilo; alqueno; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con heterocicloalquilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con $-\text{NR}^{30}\text{R}^{30}$ en donde R³⁰ y R³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; o alcoxi sustituido opcionalmente);
- 25 q) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ (en donde R⁸ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno);
- r) alquilo sustituido con $-\text{NR}^8\text{R}^8$ (en donde R⁸ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, o alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; y R⁸ es hidrógeno; hidroxilo; alcoxi; alquilo; alqueno; alquino; alcoxi sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con uno o dos alcoxi; alquilo sustituido con $-\text{NR}^{30}\text{R}^{30}$ en donde R³⁰ y R³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y uno o dos
- 30 $-\text{NR}^{30}\text{R}^{30}$ en donde R³⁰ y R³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; alquilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo; alquilo sustituido con cicloalquilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con arilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y un arilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con heterocicloalquilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con heteroarilo sustituido opcionalmente; heteroarilo; arilo; arilo sustituido con uno o dos hidroxilo; arilo sustituido con uno o dos alcoxi; arilo sustituido con uno o dos halo;
- 35 arilo sustituido con uno o dos $-\text{NR}^{32}\text{C}(\text{O})\text{R}^{32a}$ en donde R³² es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo; arilo sustituido con $-\text{NR}^{34}\text{SO}_2\text{R}^{34a}$ en donde R³⁴ es hidrógeno o alquilo y R^{34a} es alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; cicloalquilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y uno o dos hidroxialquilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos alcoxi; cicloalquilo sustituido con carboxilo; cicloalquilo sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{33}\text{R}^{33a}$ en donde R³³ es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo; alquilo sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{33}\text{R}^{33a}$ en donde R³³ es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo; cicloalquilo sustituido con cicloalquilo sustituido opcionalmente; heterocicloalquilo; heterocicloalquilo sustituido con alquilo; heterocicloalquilo sustituido con alcoxicarbonilo; heterocicloalquilo sustituido con arilalquilo sustituido opcionalmente; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos alcoxi; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxialquilo;
- 40 heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo, uno o dos alcoxi, y uno o dos hidroxialquilo; alquilo sustituido con ariloxi sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{31}$ en donde n es 0 y R³¹ es alquilo; alquilo sustituido con carboxilo; alquilo sustituido con alcoxicarbonilo; o alquilo sustituido con $-\text{NR}^{32}\text{C}(\text{O})\text{R}^{32a}$ en donde R³² es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo);
- 45

- s) $-NR^8C(O)R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alquenido; y R^8 es hidrógeno; alquilo; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con heterocicloalquilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con $-NR^{30}R^{30}$ en donde R^{30} y R^{30} son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, o alquenido);
- t) cicloalquilo;
- 5 u) cicloalquilo sustituido con $-NR^8R^8$ en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenido;
- v) heterocicloalquilo;
- w) heterocicloalquilo sustituido con $-NR^8R^8$ en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenido;
- x) heterocicloalquilo sustituido con uno o dos alquilo;
- y) heterocicloalquilo sustituido con $-C(O)OR^8$ en donde R^8 es alquilo o alquenido;
- 10 z) alquilo sustituido con $-NR^8C(O)R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alquenido y R^8 es alquilo; alquenido; o alquilo sustituido con alcoxi, arilo, y uno, dos o tres halo);
- aa) heteroarilo;
- bb) heteroarilo sustituido con $-NR^8R^8$ en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenido; alquilo sustituido con heteroarilo sustituido opcionalmente;
- 15 cc) alquilo sustituido con $-NR^8S(O)_2R^9$ en donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alquenido y R^9 es alquilo o alquenido;
- dd) alquilo sustituido con $-NR^8C(O)OR^8$ en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenido;
- ee) alquilo sustituido con un arilo y un $-NR^8R^8$ en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenido; o
- ff) alquilo sustituido con uno o dos $-OR^8$ (en donde R^8 es hidrógeno) y uno o dos $-NR^8R^8$ en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenido.
- 20 En otra realización, R^4 es hidrógeno, $-CH_2N(H)(NHCH_3)$, $-CH_2NHC(=NH)(NH_2)$, $-CH_2NHC(=NH)(NHNO_2)$, $-CH_2NHC(=NH)(NHCN)$, $-CH_2NHC(=NH)(fenilo)$, $-CH_2NHC(NH_2)=CH(NO_2)$, metilo, etilo, hidroximetilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 3-hidroxi-2-metil-prop-2-ilo, *N*-(1-metoxi-prop-2-il)-aminometilo, *N*-(etoxipropil)-aminometilo, *N*-(etoxietil)-aminometilo, *N*-(2,2-dimetoxietil)-aminometilo, *N*-(metoxietil)-aminometilo, *N*-(isopropoxietil)-aminometilo, trifluorometilo, 1-nitro-etilo, 1-metil-1-nitro-etilo, 1-nitro-propilo, 3-metil-1-nitro-butilo, feniltiometilo, alilo, etenilo, 2-metiltio-etilaminometilo, 3-metiltio-propilaminometilo, *N*-(*terc*-butoxicarbonilaminopropil)-aminometilo, *N*-(1-carboxietil)-aminometilo, *N*-(1*R*-carboxietil)-aminometilo, *N*-(1*S*-carboxietil)-aminometilo, *N*-(1-metoxicarboniletal)-aminometilo, $-NH_2$, $-NH(CH_2)_3CH_3$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2$ (heteroarilo), $-NHCH_2$ (cicloalquilo), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(OCH_2CH(OH)CH_2OH)$, $-C(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH=CH_2$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2$ (piperidin-1-ilo), $-C(O)NH$ (fenilo), $-C(O)NHCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(O)OCH_3$, azetidilmetilo, pirrolidinilmetilo, 3-hidroxi-pirrolidinilmetilo, 2-(metoximetil)-pirrolidinilmetilo, 2*S*-(metoximetil)-pirrolidinilmetilo, 2*R*-(metoximetil)-pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, hidroxipiperidinilmetilo, 4-alquil-piperazinilmetilo, 4-alquil-homopiperazinilmetilo, 4-(heterocicloalquil)-piperidinilmetilo, 4-(dialquilaminoalquil)-piperazinilmetilo, *N*-hidroxiaminometilo, *N*-metoxiaminometilo, *N*-etoxiaminometilo, *N*-etilaminometilo, 1-(*N*-etil-amino)-etilo, *N,N*-dietilaminometilo, *N,N*-dimetilaminometilo, aminometilo, 1-amino-etilo, 1*R*-amino-etilo, 1*S*-amino-etilo, 1-(metilamino)-etilo, 1-(*N,N*-dimetilamino)-etilo, 1-amino-1-metil-etilo, 1-aminopropilo, 1*S*-aminopropilo, 1*R*-aminopropilo, *N*-(*n*-propil)-aminometilo, *N*-(isopropil)-aminometilo, 2-(*N*-isopropilamino)-etilo, 3-(*N*-isopropilamino)-2-metil-prop-2-ilo, 1-(*N*-etil-amino)-propilo, 1-(*N,N*-dietil-amino)-propilo, 1-aminobutilo, 1-amino-isobutilo, *N*-(2-aminoetil)-aminometilo, *N*-(*n*-butil)-aminometilo, *N*-isobutilaminometilo, *terc*-butilaminometilo, 1-(*terc*-butilamino)-etilo, *sec*-butilaminometilo, *N*-(2-metil-but-3-il)-aminometilo, *N*-(3,3-dimetil-butil)-aminometilo, *N*-(3-metilbut-3-il)-aminometilo, *N*-(2-metilbutil)-aminometilo, *N*-(pent-3-il)-aminometilo, *n*-pentilaminometilo, isopentilaminometilo, *sec*-pentilaminometilo, neopentilaminometilo, *N*-(2,2,4-trimetil-pent-4-il)-aminometilo, *N*-(2-etil-butil)-aminometilo, *N*-alil-aminometilo, 3-metil-but-1-in-3-ilaminometilo, 45 *N*-(2,3-dihidroxi-propiloxi)-aminometilo, *N*-ciclopropilaminometilo, *N*-ciclobutilaminometilo, *N*-ciclopropilaminometilo, *N*-ciclopropilaminometilo, *N*-(1(*R,S*)-hidroxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-hidroxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*R*-hidroxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1(*R,S*)-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*R*-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(3,4-dihidroxi-ciclopentil)-aminometilo, *N*-(1-hidroxi-ciclopent-1-il)-aminometilo, *N*-(2,3-dihidroxi-4-hidroxi-ciclopentil)-aminometilo, *N*-(1(*R,S*)-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*R*-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1-carboxi-ciclopentil)-aminometilo, *N*-ciclohexilaminometilo, *N*-(1(*R,S*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexil)-aminometilo, *N*-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-aminometilo, 1-[*N*-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-amino]-etilo, 1-[*N*-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-etilo, *N*-(1(*R*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(1(*S*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(1-hidroxi-ciclohexil)-aminometilo, *N*-(2-ciclohexil-ciclohexil)-

aminometilo, *N*-{(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidroxi-6-metoxi-tetrahidro-2*H*-piran-5-il)-aminometilo, *N*-(cicloheptil)-aminometilo, *N*-(ciclooctil)-aminometilo, [(1*r*,3*r*,5*R*,7*R*)-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilamino]metilo, *N*-[1-(ciclopropilaminocarbonil)-ciclopentil]-aminometilo, -CH₂NHC(CH₃)₂C(O)NH(ciclohexilo), -CH₂NHC(CH₃)₂C(O)NH(CH₂CH₃), *N*-(1-benciloxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(ciclopropilmetil)-aminometilo, *N*-(ciclohexilmetil)-aminometilo, *N*-(1-ciclohexiletal)-aminometilo, *N*-(imidazolil)-aminometilo, *N*-(1,3,5-triazinil)-aminometilo, *N*-(5-hidroxipirazol-3-il)-aminometilo, *N*-(5-metil-pirazol-3-il)-aminometilo, *N*-(bencimidazolil)-aminometilo, *N*-(pirimidin-2-il)-aminometilo, *N*-(piridin-2-il)-aminometilo, *N*-(piridin-3-il)-aminometilo, *N*-(piridin-4-il)-aminometilo, *N*-indan-1-il-aminometilo, *N*-indan-2-il-aminometilo, fenilaminometilo, *N*-(2-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(3-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(4-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(2-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(3-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(4-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(2-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(3-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(4-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(2-clorofenil)-aminometilo, *N*-(3-clorofenil)-aminometilo, *N*-(4-clorofenil)-aminometilo, *N*-(3-metilcarbonilamino-fenil)-aminometilo, *N*-(4-metilcarbonilamino-fenil)-aminometilo, *N*-(2-aminofenil)-aminometilo, *N*-(3-aminofenil)-aminometilo, *N*-(4-aminofenil)-aminometilo, *N*-(2-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(3-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(4-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-aminometilo, *N*-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilimidazol-5-ilmetil)-aminometilo, *N*-(2-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(3-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(4-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(2-(*N*-metilpiperazin-1-il)-fenilmetil)-aminometilo, *N*-(4-alquil-fenil)-aminometilo, *N*-(1-hidroxi-3-fenil-prop-2-il)-aminometilo, *N*-(pirrolidin-2-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-alquil-pirrolidinilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-alquil-pirrolidiniletal)-aminometilo, *N*-(pirrolidinilpropil)-aminometilo, *N*-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-aminometilo, *N*-(tetrahidrofuranilmetil)-aminometilo, *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(tetrahidro-2*H*-piraniletal)-aminometilo, *N*-(piperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilpiperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilimidazol-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilimidazol-5-ilmetil)-aminometilo, *N*-(2-(imidazol-4-il)-etil)-aminometilo, *N*-[3-(imidazolil)-propil]-aminometilo, *N*-(piridin-3-iletal)-aminometilo, *N*-(piridin-4-iletal)-aminometilo, *N*-(tien-2-iletal)-aminometilo, *N*-(furan-2-iletal)-aminometilo, *N*-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)-aminometilo, *N*-(2-indolin-3-iletal)-aminometilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)-etilaminometilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)-1-metil-etilaminometilo, 3-aminopropilaminometilo, 3-(*N,N*-dimetilamino)-propilaminometilo, 3-(*N,N*-dietilamino)-propilaminometilo, *N*-(*N,N*-diisopropilaminoetil)-aminometilo, *N*-(*N,N*-dimetilaminobutil)-aminometilo, *N*-(3-hidroxipropil)-aminometilo, *N*-(2-hidroxipropil)-aminometilo, *N*-(1,2-dihidroxipropil)-aminometilo, *N*-(1-amino-2-hidroxi-prop-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-etoxicarbonil-piperidin-4-il)-aminometilo, *N*-(*N*-bencilpiperidin-4-il)-aminometilo, *N*-(homopiperidin-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-bencilpirrolidin-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-etilpiperidin-3-il)aminometilo, 2,2,2-trifluoroetilaminometilo, 3,3,3-trifluoropropilaminometilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilaminometilo, -CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂NH(CH₂CH₂OH), -CH₂NH(CH₂CH₂CH₂CH₂OH), -CH₂N(CH₃)(*N*-metil-pirrolidin-3-ilo), -CH₂NHC(CH₃)₂CH₂OH), -NHC(O)CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂, -NHC(O)CH₂NH(CH₃), -NHC(O)H, -NHC(O)CH₂CH(OH)CH₂OH, -NHC(O)CH₂NH₂, -NHC(O)CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHC(O)CH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHC(O)CH₂(4-alquil-piperazinilo), -NHC(O)CH₂(piperidinilo), *N*-(feniloxietal)-aminometilo, ciclopentilo, 1-amino-ciclopentilo, (*cis,trans*)-2-amino-ciclopentilo, (*cis,trans*)-2-amino-ciclopentilo, *cis*-2-amino-ciclopentilo, *trans*-2-amino-ciclopentilo, (*cis,trans*)-2-hidroxi-ciclohexilo, *cis*-2-hidroxi-ciclohexilo, *trans*-2-hidroxi-ciclohexilo, (*cis,trans*)-2-amino-ciclohexilo, *cis*-2-amino-ciclohexilo, *trans*-2-amino-ciclohexilo, azetidín-3-ilo, pirrolidinilo, *N*-alquil-pirrolidinilo, 3-(dialquilamino)-pirrolidinilo, piperidinilo, 2-metil-piperidin-6-ilo, *N*-terc-butoxicarbonilpiperidin-2-ilo, piperazinilo, -CH₂NHC(O)CH₃, -CH(CH₃)NHC(O)CH₃, -CH(CH₃)NHC(O)C(OCH₃)(CF₃)fenilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, *N*-metil-imidazol-2-ilo, 5-metil-imidazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, 2-aminopirimidin-3-ilo, piridinilo, bencimidazolilo, imidazol-1-ilmetilo, imidazol-2-ilmetilo, triazolilmetilo, (5-amino-3-metilpirazol-1-il)-metilo, fenoximetilo, metilsulfonilaminometilo, 1-(metoxicarbonilamino)-etilo, 1-amino-1-fenilmetilo, o 1-amino-3-hidroxi-propilo.

45 En otra realización de la realización A10, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde X y R⁷ son halo; A es fenileno sustituido opcionalmente con R¹⁰ y R¹² en donde R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno o halo; R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y R³ es hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, o amino.

En otra realización de la realización A10, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R³ es hidrógeno y R⁴ es

- a) hidrógeno;
- 50 b) -NR⁸R⁸ (en donde R⁸ y R⁸ son independientemente hidrógeno; alquilo; alqueno; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con uno o dos -NR³⁰R³⁰ en donde R³⁰ y R³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; alquilo sustituido con heteroarilo sustituido opcionalmente; o alquilo sustituido con cicloalquilo sustituido opcionalmente);
- 55 c) -C(O)NR⁸R⁸ (en donde R⁸ es hidrógeno, alquilo, o alqueno; y R⁸ es hidrógeno; hidroxilo; alquilo; alqueno; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con heterocicloalquilo; alquilo sustituido con -NR³⁰R³⁰ en donde R³⁰ y R³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; o alcoxi sustituido opcionalmente);
- d) -NR⁸C(O)OR⁸ (en donde R⁸ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno);
- e) -NR⁸C(O)R⁸ (en donde R⁸ es hidrógeno, alquilo, o alqueno; y R⁸ es hidrógeno; alquilo; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con heterocicloalquilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con -NR³⁰R³⁰ en donde R³⁰ y R³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, o alqueno);
- 60

f) alquilo;

g) alquilo sustituido con uno o dos $-OR^8$ (en donde R^8 es hidrógeno);

5 h) alquilo sustituido con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, o alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; y R^8 es hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; heterocicloalquilo sustituido con alquilo; o alquilo sustituido con $-NR^{30}R^{30}$ en donde R^{30} y R^{30} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo);

i) heterocicloalquilo; o

j) heterocicloalquilo sustituido con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno).

10 En otra realización, R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno, hidroximetilo, $-NH_2$, $-NH(CH_2)_3CH_3$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2$ (piridin-2-ilo), $-NHCH_2$ (ciclopropilo), $-NHCH_2$ (ciclopentilo), $-NHCH_2$ (ciclohexilo), $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(OCH_2CH(OH)CH_2OH)$, $-C(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH=CH_2$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2$ (piperidin-1-ilo), $-C(O)NH$ (fenilo), $-C(O)NHCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, N -(isopropil)-aminometilo, N,N -dimetilaminometilo, N -(2-aminoetil)-aminometilo, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2NH_2$, $-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2NH(CH_3)$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHC(O)CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHC(O)CH_2$ (4-alquilpiperazinilo), $-NHC(O)CH_2$ (piperidinilo), pirrolidinilo, 3-(dialquilamino)-pirrolidinilo, piperidinilo, 2-metil-piperidin-6-ilo, N -metilpiperidin-2-ilo, o piperazin-2-ilo.

20 En otra realización de la realización A10, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R^3 es alcoxi y R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno). En otra realización, R^3 es metoxi y R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno).

25 En otra realización de la realización A10, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R^3 es halo y R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno). En otra realización, R^3 es flúor y R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno).

En otra realización de la realización A10, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R^3 es amino y R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno).

En otra realización de la realización A10, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R^3 es hidroxilo y R^4 es

30 a) hidrógeno;

b) $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$;

c) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$;

d) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$;

e) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$;

35 f) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$;

g) $-CH_2NR_5C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$;

h) alquilo;

i) alqueno;

40 j) alquilo sustituido con uno o dos $-OR^8$ en donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alquilo en donde el alquilo está sustituido con uno o dos hidroxilo;

k) alquilo sustituido con uno, dos o tres halo;

l) alquilo sustituido con nitro;

m) alquilo sustituido con $-S(O)_mR^9$ (en donde m es 0 y R^9 es alquilo);

n) alquilo sustituido con heterocicloalquilo sustituido opcionalmente;

45 o) alquilo sustituido con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, o alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; y R^8 es hidrógeno; hidroxilo; alcoxi; alquilo; alqueno; alquino; alcoxi sustituido opcionalmente; alquilo

5 sustituido con un o dos hidroxilo; alquilo sustituido con $-NR^{30}R^{30'}$ en donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y uno o dos $-NR^{30}R^{30'}$ en donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; heterocicloalquilo sustituido con alquilo, alcoxicarbonilo, o arilalquilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo; alquilo sustituido con cicloalquilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con arilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y un arilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con heterocicloalquilo sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con heteroarilo sustituido opcionalmente; heteroarilo; arilo sustituido con uno o dos hidroxilo; arilo sustituido con uno o dos alcoxi; arilo sustituido con uno o dos halo; arilo sustituido con uno o dos $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ en donde R^{32} es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo; arilo sustituido con $-NR^{34}SO_2R^{34a}$ en donde R^{34} es hidrógeno o alquilo y R^{34a} es alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; cicloalquilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y uno o dos hidroxialquilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos alcoxi; cicloalquilo sustituido con carboxi; cicloalquilo sustituido con $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ en donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo; cicloalquilo sustituido con cicloalquilo sustituido opcionalmente; heterocicloalquilo; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos alcoxi; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxialquilo; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo, uno o dos alcoxi, y uno o dos hidroxialquilo; alquilo sustituido con $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ en donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo; alquilo sustituido con ariloxi sustituido opcionalmente; alquilo sustituido con $-S(O)_nR^{31}$ en donde n es 0 y R^{31} es alquilo; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcoxicarbonilo; o alquilo sustituido con $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ en donde R^{32} es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo;

p) heterocicloalquilo;

q) $-C(O)NR^8R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alqueno; y R^8 es hidrógeno; alquilo; alquilo; alqueno; o sustituido con uno o dos hidroxilo);

25 r) alquilo sustituido con $-NR^8C(O)R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^8 es alquilo; alqueno; o alquilo sustituido con alcoxi, arilo, y uno, dos o tres halo);

s) cicloalquilo;

t) cicloalquilo sustituido con $-NR^8R^8$ en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;

u) cicloalquilo sustituido con $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ en donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo;

30 v) heterocicloalquilo;

w) heterocicloalquilo sustituido con uno o dos alquilo;

x) heterocicloalquilo sustituido con $-C(O)OR^8$ en donde R^8 es alquilo o alqueno;

y) heteroarilo;

35 z) heteroarilo sustituido opcionalmente con $-NR^8R^8$ en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;

aa) alquilo sustituido con heteroarilo sustituido opcionalmente;

bb) alquilo sustituido con $-NR^8S(O)_2R^9$ en donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^9 es alquilo o alqueno;

cc) alquilo sustituido con $-NR^8C(O)OR^8$ en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;

40 dd) alquilo sustituido con un arilo y un $-NR^8R^8$ en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno; o

ee) alquilo sustituido con uno o dos $-OR^8$ (en donde R^8 es hidrógeno) y uno o dos $-NR^8R^8$ en donde R^8 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno,

45 En otra realización, R^3 es hidroxilo y R^4 es hidrógeno, $-CH_2N(H)(NHCH_3)$, $-CH_2NHC(=NH)(NH_2)$, $-CH_2NHC(=NH)(NHNO_2)$, $-CH_2NHC(=NH)(NHCN)$, $-CH_2NHC(=NH)(fenilo)$, $-CH_2NHC(NH_2)=CH(NO_2)$, metilo, etilo, hidroximetilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxio-2-metil-prop-2-ilo, *N*-(1-metoxio-prop-2-ilo)-aminometilo, *N*-(etoxio-propil)-aminometilo, *N*-(etoxioetil)-aminometilo, *N*-(2,2-dimetoxioetil)-aminometilo, *N*-(metoxioetil)-aminometilo, *N*-(isopropoxioetil)-aminometilo, trifluorometilo, 1-nitro-etilo, 1-metil-1-nitro-etilo, 1-nitro-propilo, 3-metil-1-nitro-butilo, feniltio, alilo, etenilo, 2-metiltio-etilaminometilo, 3-metiltio-propilaminometilo, *N*-(*terc*-butoxicarbonilaminopropil)-aminometilo, *N*-(1-carboxioetil)-aminometilo, *N*-(1*R*-carboxioetil)-aminometilo, *N*-(1*S*-carboxioetil)-aminometilo, *N*-(1-metoxicarbonioetil)-aminometilo, azetidino, pirrolidino, 3-hidroxio-pirrolidino, 2-(metoxioetil)-pirrolidino, 2*S*-(metoxioetil)-pirrolidino, 2*R*-(metoxioetil)-pirrolidino, morfolino, 4-hidroxio-piperidino, 4-metil-piperazino, 4-metil-homopiperazino, 4-(piperidino)-piperidino,

4-[2-(*N,N*-dietilamino)-etil]-piperazinilmetilo, *N*-hidroxiaminometilo, *N*-metoxiaminometilo, *N*-etoxiaminometilo, *N*-etilaminometilo, 1-(*N*-etil-amino)-etilo, *N,N*-dietilaminometilo, *N,N*-dimetilaminometilo, aminometilo, 1-amino-etilo, 1*R*-amino-etilo, 1*S*-amino-etilo, 1-(metilamino)-etilo, 1-(*N,N*-dimetilamino)-etilo, 1-amino-1-metil-etilo, 1-aminopropilo, 1*S*-aminopropilo, 1*R*-aminopropilo, *N*-(*n*-propil)-aminometilo, *N*-(isopropil)-aminometilo, 2-(*N*-isopropilamino)-etilo, 3-(*N*-isopropilamino)-2-metil-prop-2-ilo, 1-(*N*-etil-amino)-propilo, 1-(*N,N*-dietilamino)-propilo, 1-aminobutilo, 1-amino-isobutilo, *N*-(*n*-butil)-aminometilo, *N*-isobutilaminometilo, *terc*-butilaminometilo, 1-(*terc*-butilamino)-etilo, *sec*-butilaminometilo, *N*-(2-metil-but-3-il)-aminometilo, *N*-(3,3-dimetil-but-3-il)-aminometilo, *N*-(3-metil-but-3-il)-aminometilo, *N*-(2-metil-but-3-il)-aminometilo, *N*-(pent-3-il)-aminometilo, *n*-pentilaminometilo, isopentilaminometilo, *sec*-pentilaminometilo, neopentilaminometilo, *N*-(2,2,4-trimetil-pent-4-il)-aminometilo, *N*-(2-etil-but-3-il)-aminometilo, *N*-alilaminometilo, 3-metil-but-1-in-3-ilaminometilo, *N*-(2,3-dihidroxi-propiloxi)-aminometilo, *N*-ciclopropilaminometilo, *N*-ciclopentilaminometilo, *N*-ciclopenten-4-ilaminometilo, *N*-(1(*R*,5)-hidroxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-hidroxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*R*-hidroxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1(*R*,*S*)-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*R*-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(3,4-dihidroxi-ciclopentil)-aminometilo, *N*-(1-hidroxi-metil-ciclopent-1-il)-aminometilo, *N*-(2,3-dihidroxi-4-hidroxi-metil-ciclopentil)-aminometilo, *N*-(1(*R*,*S*)-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*R*-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1-carboxi-ciclopentil)-aminometilo, *N*-ciclohexilaminometilo, *N*-(1(*R*,*S*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(1(*R*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(1(*S*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexil)-aminometilo, *N*-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-aminometilo, 1-[*N*-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-etilo, 1-[*N*-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-etilo, *N*-(1-hidroxi-metil-ciclohexil)-aminometilo, *N*-(2-ciclohexil-ciclohexil)-aminometilo, *N*-{(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidroxi-6-metoxi-tetrahidro-2*H*-piran-5-il)-aminometilo, *N*-(cicloheptil)-aminometilo, *N*-(ciclooctil)-aminometilo, [(1*r*,3*r*,5*R*,7*R*)-tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilamino]metilo, *N*-(1-benciloxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-[1-(ciclopropilaminocarbonil)-ciclopentil]-aminometilo, -CH₂NHC(CH₃)₂C(O)NH(ciclohexilo), -CH₂NHC(CH₃)₂C(O)NH(CH₂CH₃), *N*-(ciclopropilmetil)-aminometilo, *N*-(ciclohexilmetil)-aminometilo, *N*-(1-ciclohexiletil)-aminometilo, *N*-(imidazolil)-aminometilo, *N*-(1,3,5-triazinil)-aminometilo, *N*-(5-hidroxi-pirazol-3-il)-aminometilo, *N*-(5-metil-pirazol-3-il)-aminometilo, *N*-(bencimidazolil)-aminometilo, *N*-(pirimidin-2-il)-aminometilo, *N*-(piridin-2-il)-aminometilo, *N*-(piridin-3-il)-aminometilo, *N*-(piridin-4-il)-aminometilo, *N*-indan-1-il-aminometilo, *N*-indan-2-il-aminometilo, fenilaminometilo, *N*-(2-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(3-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(4-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(2-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(3-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(4-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(2-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(3-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(4-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(2-clorofenil)-aminometilo, *N*-(3-clorofenil)-aminometilo, *N*-(4-clorofenil)-aminometilo, *N*-(3-metilcarbonilamino-fenil)-aminometilo, *N*-(4-metilcarbonilamino-fenil)-aminometilo, *N*-(2-aminofenil)-aminometilo, *N*-(3-aminofenil)-aminometilo, *N*-(4-aminofenil)-aminometilo, *N*-(2-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(3-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(4-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-aminometilo, *N*-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-aminometilo, *N*-(bencil)-aminometilo, *N*-(2-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(3-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(4-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(2-(*N*-metilpiperazin-1-il)-fenilmetil)-aminometilo, *N*-(4-metil-fenetil)-aminometilo, *N*-(1-hidroxi-3-fenil-prop-2-il)-aminometilo, *N*-(pirrolidin-2-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-etil-pirrolidinilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metil-pirrolidin-2-iletil)-aminometilo, *N*-(pirrolidinilpropil)-aminometilo, *N*-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-aminometilo, *N*-(tetrahidrofuranilmetil)-aminometilo, *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(tetrahidro-2*H*-piraniletil)-aminometilo, *N*-(piperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilpiperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-*terc*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilimidazol-5-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilimidazol-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-[2-(imidazol-4-il)-etil]-aminometilo, *N*-[3-(imidazolil)-propil]-aminometilo, *N*-(piridin-3-iletil)-aminometilo, *N*-(piridin-4-iletil)-aminometilo, *N*-(tien-2-iletil)-aminometilo, *N*-(furan-2-iletil)-aminometilo, *N*-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)-aminometilo, *N*-(2-indolin-3-iletil)-aminometilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)-etilaminometilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)-1-metil-etilaminometilo, 3-aminopropilaminometilo, 3-(*N,N*-dimetilamino)-propilaminometilo, 3-(*N,N*-dietilamino)-propilaminometilo, *N*-(*N,N*-diisopropilaminoetil)-aminometilo, *N*-(*N,N*-dimetilaminobutil)-aminometilo, 3-hidroxi-propilaminometilo, *N*-(1,2-dihidroxi-propil)-aminometilo, *N*-(1-amino-2-hidroxi-prop-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-etoxicarbonil-piperidin-4-il)-aminometilo, *N*-(*N*-bencilpiperidin-4-il)-aminometilo, *N*-(homopiperidin-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-bencilpirrolidin-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-etilpiperidin-3-il)-aminometilo, 2,2,2-trifluoroetilaminometilo, 3,3,3-trifluoropropilaminometilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilaminometilo, -CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂NH(CH₂CH₂OH), -CH₂NH(CH₂CH₂CH₂CH₂OH), -CH₂NH(C(CH₃)₂CH₂OH), -CH₂N(CH₃)(*N*-metil-pirrolidin-3-ilo), -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₂CH=CH₂, -C(O)NHCH₂CH(OH)CH₂OH, *N*-(feniloxietil)-aminometilo, -CH₂NHC(O)CH₃, -CH(CH₃)NHC(O)CH₃, -CH(CH₃)NHC(O)C(OCH₃)(CF₃)fenilo, ciclopentilo, 1-amino-ciclopentilo, (*cis*,*trans*)-2-amino-ciclopentilo, (*cis*,*trans*)-2-amino-ciclopentilo, *cis*-2-amino-ciclopentilo, *trans*-2-amino-ciclopentilo, (*cis*,*trans*)-2-hidroxi-ciclohexilo, *cis*-2-hidroxi-ciclohexilo, *trans*-2-hidroxi-ciclohexilo, (*cis*,*trans*)-2-amino-ciclohexilo, *cis*-2-amino-ciclohexilo, *trans*-2-amino-ciclohexilo, azetidín-3-ilo, pirrolidinilo, *N*-metil-pirrolidin-2-ilo, *N*-etil-pirrolidin-2-ilo, 3-(dimetilamino)-pirrolidinilo, piperidinilo, 2-metil-piperidin-6-ilo, *N*-metilpiperidin-2-ilo, *N*-*terc*-butoxicarbonilpiperidin-2-ilo, piperazin-2-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, *N*-metil-imidazol-2-ilo, 5-metil-imidazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, 2-aminopirimidin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, bencimidazolilo, imidazol-1-ilmetilo, imidazol-2-ilmetilo, triazol-1-ilmetilo, (5-amino-3-metil-pirazol-3-il)-metilo, fenoximetilo, 2-hidroxi-etiloximetilo, metilsulfonilaminometilo, 1-(metoxicarbonilamino)-etilo, 1-amino-1-fenil-metilo, o 1-amino-3-hidroxi-propilo.

Otra realización de la invención (A11) es aquella en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH). En otra realización, X y R⁷ son halo;

A es fenileno sustituido opcionalmente con R¹⁰ y R¹² en donde R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno o halo; R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH).

5 Otra realización de la invención (A12) es aquella en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde X y R⁷ son halo; A es fenileno sustituido opcionalmente con R¹⁰ y R¹² en donde R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno o halo; y R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

Otra realización de la invención (A13) es aquella en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde A es fenileno.

10 Otra realización de la invención (A14) es aquella en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde R¹ es hidrógeno y R² es alquilo sustituido con -NR⁸R^{8'} en donde R⁸ y R^{8'} y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A.

15 Otra realización de la invención (A15) es aquella en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo A en donde A es fenileno; R⁷ es yodo o bromo; X es flúor o cloro; y R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; y R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o flúor. En otra realización, R¹⁰ es 3-fluoro y R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son hidrógeno o halo; R¹⁰ es 3-fluoro, R¹² es 4-fluoro, y R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno; R¹⁰ es 4-fluoro, R¹² es 5-fluoro, y R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno; R¹⁰ es 4-fluoro, R¹² es 6-fluoro, y R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno; o R¹² es 4-fluoro y R¹⁰, R¹⁴, y R¹⁶ son hidrógeno.

20 En otra realización de la invención es un compuesto de Fórmula I seleccionado del Grupo A en donde R³ es hidroxilo y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo. En otra realización, R³ es hidroxilo y R⁴ es heterocicloalquilo o alquilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo).

25 En otra realización de la invención (B1) el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo B en donde todos los grupos son como se definen en el Resumen de la Invención.

En otra realización de la invención (B2), el compuesto de Fórmula I es aquel en donde X y R⁷ son halo; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, X es flúor o cloro y R⁷ es yodo o bromo.

30 En otra realización de la invención (B3), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo B en donde R³ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NOC(O)R^{8'} y R⁴ es como se define en el Resumen de la Invención; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y X y R⁷ son halo.

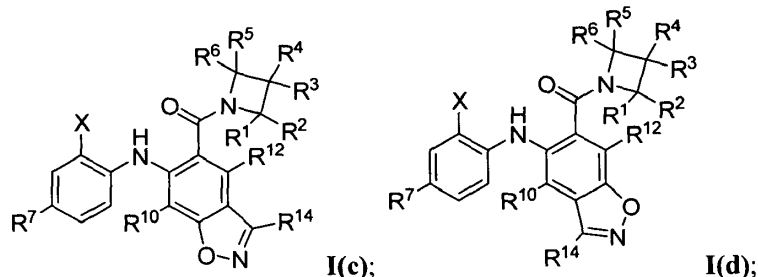
45 En otra realización de la invención (B4), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo B en donde R³ y R⁴ son independientemente halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y X y R⁷ son halo.

55 En otra realización de la invención (B5), el compuesto de Fórmula I es aquel en donde A es heteroarileno seleccionado de tien-diilo, benzo[d]isoxazol-diilo, benzo[d]isotiazol-diilo, 1H-indazol-diilo (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹ en donde R¹⁹ es como se define en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B),

benzo[*d*]oxazol-diilo, benzo[*d*]tiazol-diilo, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-diilo (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹ en donde R¹⁹ es como se define en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-diilo (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹ en donde R¹⁹ es como se define en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B), imidazo[1,2-*a*]piridin-diilo, cinolin-diilo, quinolin-diilo, piridin-diilo, 1-óxido-piridin-diilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-diilo, y 2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-diilo; y A está sustituido opcionalmente además con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ en donde R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, A se selecciona de tien-3,4-diilo, benzo[*d*]isoxazol-5,6-diilo, benzo[*d*]isotiazol-5,6-diilo, 1*H*-indazol-5,6-diilo (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹ en donde R¹⁹ es alquilo o alqueniilo), benzo[*d*]oxazol-5,6-diilo, benzo[*d*]tiazol-5,6-diilo, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5,6-diilo (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹ en donde R¹⁹ es alquilo o alqueniilo), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5,6-diilo (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹ en donde R¹⁹ es alquilo o alqueniilo), imidazo[1,2-*a*]piridin-5,6-diilo, cinolin-6,7-diilo, quinolin-6,7-diilo, piridin-3,4-diilo, 1-óxido-piridin-3,4-diilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6,7-diilo, y 2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,7-diilo.

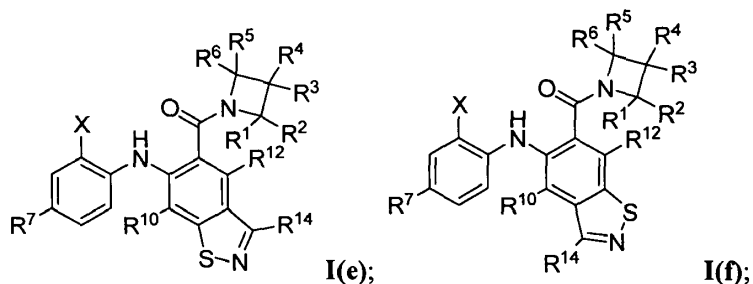
En otra realización de la invención (B6), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo B en donde A es tien-diilo y X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, y R¹² son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización A es tien-3,4-diilo; R¹⁰ y R¹² son hidrógeno; X y R⁷ son halo; y R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno. En otra realización, X es flúor o cloro; R⁷ es yodo o bromo; R³ es hidrógeno o hidroxilo; y R⁴ es -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ y R^{8'} son independientemente hidrógeno o alquilo), heterocicloalquilo, heteroarilo (sustituido opcionalmente con alquilo), o alquilo en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo).

En otra realización (B7), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(c) o I(d)



en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B; y R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo. En otra realización, X es flúor o cloro y R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, en otra realización hidrógeno o flúor; R¹² es hidrógeno; R¹⁴ es hidrógeno o alquilo; y R³ es hidroxilo. En otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo. En otra realización, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, 1(*R,S*)-amino-etilo, 1(*R*)-amino-etilo, 1(*S*)-amino-etilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R*)-(metilamino)-etilo, 1(*S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(3,4-*cis*-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(*R*)-(3,4-*cis*-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(*S*)-(3,4-*cis*-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En otra realización de la invención (B8), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(e) o I(f):

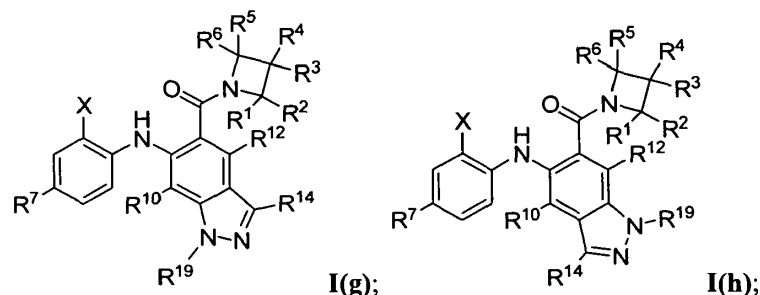


en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B; y R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halo, o

alquilo. En otra realización, X es flúor o cloro y R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, en otra realización hidrógeno o flúor; R¹² y R¹⁴ son hidrógeno; R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo.

5

En otra realización de la invención (B9), el compuesto de Fórmula I es en otra realización según la Fórmula I(g) o I(h):



en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁹ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B.

10 En otra realización de la realización B9, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(g) o I(h) donde

R³ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)CNR^{25a}R^{25b}, -CH₂NR²⁵C(=NH)CN(R^{25a})(NO₂), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵),

15 -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; y R⁴ es como se define en el Resumen de la Invención; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y

20

todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B.

En otra realización de la realización B9, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(g) o I(h) en donde R³ es hidroxilo y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B.

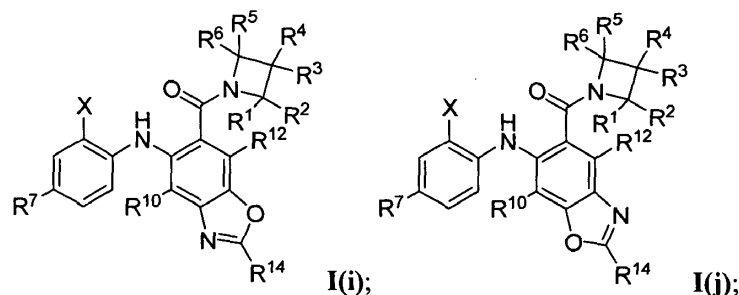
25

En otra realización de la realización B9, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(g) o I(h) en donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B; R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; y R¹⁹ es hidrógeno o metilo. En otra realización, X es flúor o cloro y R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, en otra realización hidrógeno o flúor; R¹² y R¹⁴ son hidrógeno; R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo.

30

En otra realización de la invención (B10), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(i) o I(j):

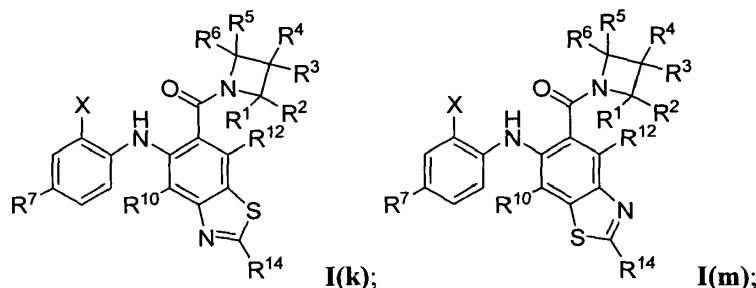
35



en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se

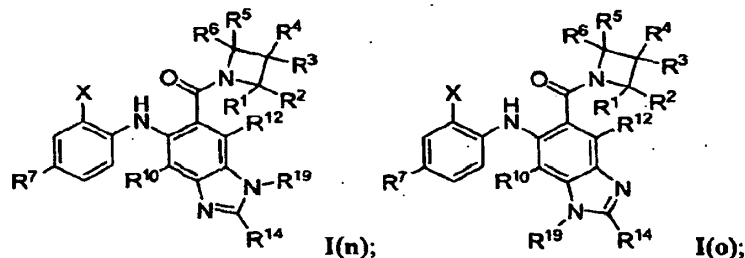
definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B; y R^{10} , R^{12} , y R^{14} son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo. En otra realización, X es flúor o cloro y R^7 es yodo o bromo; R^{10} es hidrógeno o halo, en otra realización hidrógeno o flúor; R^{12} y R^{14} son hidrógeno; R^3 es hidroxilo; y R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno o alquilo y R^8 es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo.

En otra realización de la invención (B11), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(k) o I(m):



en donde X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{12} y R^{14} son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; R^3 y R^4 son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B; y R^{10} , R^{12} , y R^{14} son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo. En otra realización, X es flúor o cloro y R^7 es yodo o bromo; R^{10} es hidrógeno o halo, en otra realización hidrógeno o flúor; R^{12} y R^{14} son hidrógeno; R^3 es hidroxilo; y R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno o alquilo y R^8 es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo.

En otra realización de la invención (B12), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(n) o I(o):



en donde X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{19} son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B.

En otra realización de la realización B12, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(n) o I(o) en donde R^7 es halo o alquilo; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, R^7 es yodo o bromo.

En otra realización de la realización B12, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(n) o I(o) en donde X es halo, haloalquilo, o haloalcoxi; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, X es halo. En otra realización X es flúor o cloro.

En otra realización de la realización B12, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(n) o I(o) donde

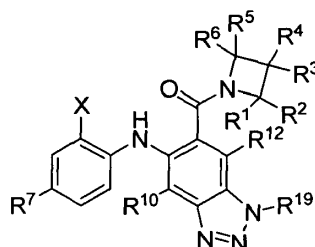
R^3 es halo, nitro, $-NR^8R^8$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8S(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$ y $-NR^8C(O)R^8$; y R^4 es como se define en el Resumen de la Invención; o

R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y

a no ser que se indique otra cosa, R⁸ y R^{8'} son como se definen en el Resumen de la Invención; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B.

5 En otra realización de la realización B12, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(n) o I(o) en donde R¹⁹ es alquilo; R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B; y R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o halo. En otra realización, R¹⁹ es metilo; X es flúor o cloro y R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o flúor; R¹² y R¹⁴ son hidrógeno; y R³ es hidroxilo. En otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo. En otra realización, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R)-(dimetilamino)-etilo, 1(S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

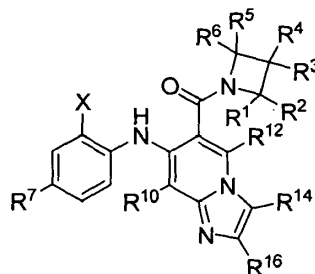
En otra realización de la invención (B13), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(p):



I(p)

en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹², y R¹⁹ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B; y R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo. En otra realización, X es flúor o cloro; R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, en otra realización hidrógeno o flúor; R¹² es hidrógeno; R¹⁹ es hidrógeno o alquilo, en otra realización hidrógeno o metilo; R³ es hidroxilo. En otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo. En otra realización, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R)-(dimetilamino)-etilo, 1(S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

30 En otra realización de la invención (B14), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(q):



I(q)

en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B.

35 En otra realización de la realización B14, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(q) donde

R³ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}),

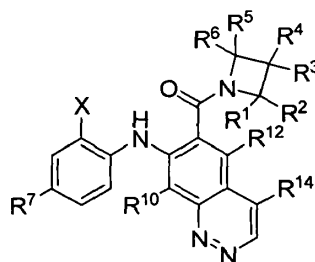
-CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵),
 -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde
 el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente
 independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo,
 alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo
 sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo
 sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R⁸, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸,
 -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R⁸; y R⁴ es como se define en el Resumen de la Invención; o

R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y

10 todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B.

En otra realización de la realización B14, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(q)
 en donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención
 para el Grupo B; y R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o halo. En otra realización, R¹⁰ es halo y
 R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son hidrógeno. En otra realización, X es flúor o cloro; R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es cloro; y R³ es hidroxilo.
 15 En otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente
 con -NR⁸R⁸ (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R⁸ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está
 sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo
 está sustituido opcionalmente con alquilo. En otra realización, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, 1(R,S)-
 20 amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-
 etilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-
 dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

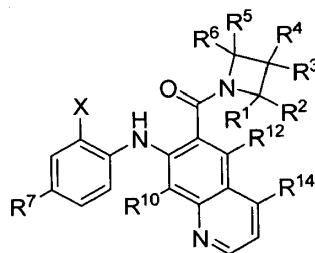
En otra realización de la invención (B15), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(r):



I(r)

en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para un
 25 compuesto del Grupo B. En otra realización, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se
 definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B; R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo;
 y R¹⁴ es hidrógeno, halo, alquilo, o amino. En otra realización, X es flúor o cloro; R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno
 o halo, en otra realización hidrógeno o flúor; R¹² es hidrógeno; R¹⁴ es hidrógeno, alquilo, o amino, en otra realización
 30 hidrógeno, metilo, o amino; R³ es hidroxilo. En otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde
 el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R⁸ (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R⁸ es hidrógeno, alquilo, o
 cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados
 independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo. En otra realización,
 R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo,
 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-
 35 ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

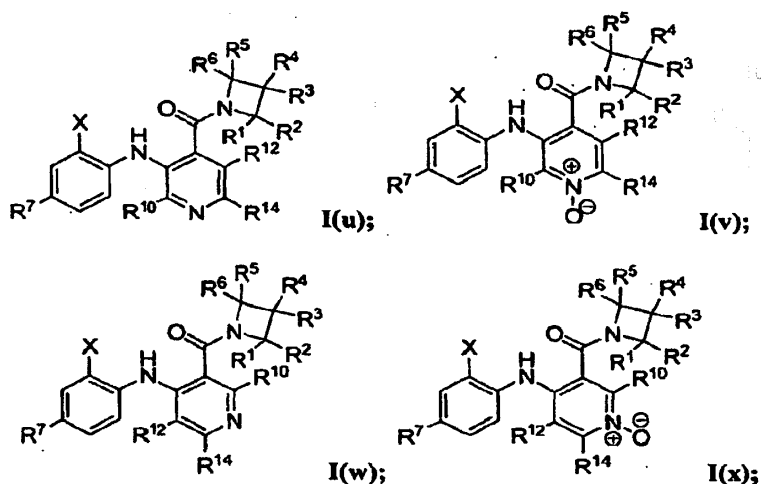
En otra realización de la invención (B16), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(s):



I(s)

en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B; y R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; y R¹⁴ es hidrógeno, halo, alquilo, o amino. En otra realización, X es flúor o cloro y R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, en otra realización hidrógeno o flúor; R¹² es hidrógeno; R¹⁴ es hidrógeno, metilo, o amino; R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo.

10 En otra realización de la invención (B18), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(u), I(v), I(w), o I(x):



15 en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B.

En otra realización de la realización B18, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(u), I(v), I(w), o I(x) en donde R³ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R⁸; y R⁴ es como se define en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B.

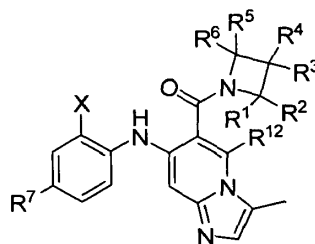
En otra realización de la realización B18, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(t), I(u), I(v), o I(w) en donde R³ y R⁴ son independientemente halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R⁸; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B.

En otra realización de la realización B18, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(u), I(v), I(w), o I(x) en donde R⁴ es heterocicloalquilo, heteroarilo (sustituido opcionalmente con alquilo), o alquilo en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo). En otra realización, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, 1(R,S)-amino-propilo, 1(R-

amino-propilo, 1(S)-amino-propilo, 1(R,S)-(metilamino)-propilo, 1(R)-(metilamino)-propilo, 1(S)-(metilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo.

5 En otra realización de la realización B18, el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(u), I(v), I(w), o I(x) en donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B; y R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo. En otra realización, X es flúor o cloro; R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, en otra realización hidrógeno o flúor; R¹² y R¹⁴ son hidrógeno; y R³ es hidroxí. En otra realización R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxí y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo.

En otra realización de la invención (B19), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(cc)

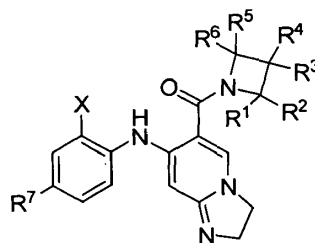


I(cc)

15 en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; y X y R⁷ son halo. En otra realización, X es flúor o cloro; y R³ es hidrógeno o hidroxí; R⁷ es yodo o bromo. En otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxí y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo. En otra realización, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, N-metil-bencimidazolilo, metilaminometilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R)-(dimetilamino)-etilo, 1(S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R,S)-amino-propilo, 1(R)-amino-propilo, 1(S)-amino-propilo, 1(R,S)-(metilamino)-propilo, 1(R)-(metilamino)-propilo, 1(S)-(metilamino)-propilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R)-(dimetilamino)-propilo, 1(S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

20 En una realización (B19a) de la realización B19, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R⁴ es heterocicloalquilo o alquilo en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxí y alquilo). En otra realización, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, metilaminometilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R)-(dimetilamino)-etilo, 1(S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R,S)-amino-propilo, 1(R)-amino-propilo, 1(S)-amino-propilo, 1(R,S)-(metilamino)-propilo, 1(R)-(metilamino)-propilo, 1(S)-(metilamino)-propilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R)-(dimetilamino)-propilo, 1(S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

30 En otra realización de la invención (B20), el compuesto de Fórmula I es más específicamente según la Fórmula I(dd)



I(dd)

40 en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B. En otra realización, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; y X y R⁷ son halo. En otra realización, X es flúor o cloro; y R³ es hidrógeno o hidroxí; R⁷ es yodo o bromo. En otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en

5 donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno o alquilo y R^8 es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo. En otra realización, R^4 es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, *N*-metil-bencimidazolilo, metilaminometilo, 1(*R,S*)-amino-etilo, 1(*R*)-amino-etilo, 1(*S*)-amino-etilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R*)-(metilamino)-etilo, 1(*S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R,S*)-amino-propilo, 1(*R*)-amino-propilo, 1(*S*)-amino-propilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R*)-(metilamino)-propilo, 1(*S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(*R*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(*S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

10 En una realización (B20a) de la realización B20, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R^4 es heterocicloalquilo o alquilo en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno o alquilo y R^8 es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo). En otra realización, R^4 es piperidinilo, pirrolidinilo, metilaminometilo, 1(*R,S*)-amino-etilo, 1(*R*)-amino-etilo, 1(*S*)-amino-etilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R*)-(metilamino)-etilo, 1(*S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R,S*)-amino-propilo, 1(*R*)-amino-propilo, 1(*S*)-amino-propilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R*)-(metilamino)-propilo, 1(*S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(*R*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(*S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

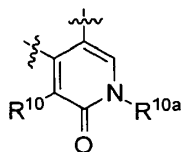
20 En una realización de la invención (C1), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo C en donde todos los grupos son como se definen en el Resumen de la Invención.

En otra realización de la invención (C2), el compuesto de Fórmula I es aquel en donde X y R^7 son halo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto seleccionado del Grupo C.

25 En otra realización de la invención (C3), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo C en donde R^3 es halo, nitro, $-NR^8R^8$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$ y $-NR^8C(O)R^8$; y R^4 es como se define en el Resumen de la Invención; o R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo C. En otra realización, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno; y X y R^7 son halo.

30 En otra realización de la invención (C4), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo C en donde R^3 y R^4 son independientemente halo, nitro, $-NR^8R^8$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$ y $-NR^8C(O)R^8$; o R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo C. En otra realización, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno; y X y R^7 son halo.

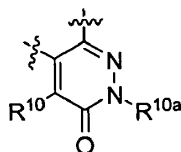
En otra realización de la invención (C5), el compuesto de Fórmula I es aquel en donde A es



55 y X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , y R^{10a} son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo C. En otra realización, R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; R^{10} es hidrógeno o halo; y R^{10a} es alquilo. En otra realización, X es flúor o cloro; R^3 es hidroxilo; R^7 es yodo o bromo; R^{10} es hidrógeno o flúor; y R^{10a} es metilo. En

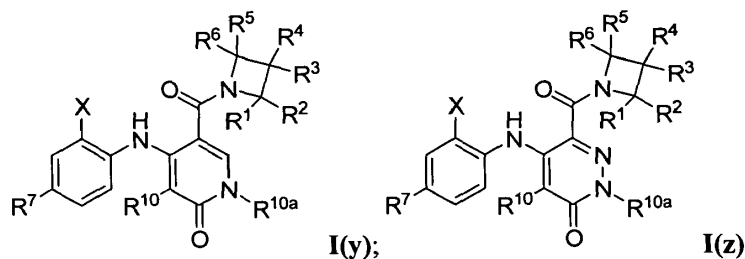
otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R⁸ (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R⁸ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo. En otra realización, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, N-metilbencimidazolilo, metilaminometilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R)-(dimetilamino)-etilo, 1(S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R,S)-amino-propilo, 1(R)-amino-propilo, 1(S)-amino-propilo, 1(R,S)-(metilamino)-propilo, 1(R)-(metilamino)-propilo, 1(S)-(metilamino)-propilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R)-(dimetilamino)-propilo, 1(S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En otra realización de la invención (C6), el compuesto de Fórmula I es aquel en donde A es



y X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, y R^{10a} son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo C. En otra realización, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R¹⁰ es hidrógeno o halo; y R^{10a} es alquilo. En otra realización, X es flúor o cloro; R³ es hidroxilo; R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o flúor; y R^{10a} es metilo. En otra realización, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R⁸ (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R⁸ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo. En otra realización, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, N-metilbencimidazolilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-amino-propilo, 1(R)-amino-propilo, 1(S)-amino-propilo, 1(R,S)-(metilamino)-propilo, 1(R)-(metilamino)-propilo, 1(S)-(metilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo, 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En otra realización de la invención (C7), el compuesto de Fórmula I tiene más específicamente la Fórmula I(y) o I(z):



en donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³, R⁴, R¹⁰, R^{10a}, e Y¹ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo C. En otra realización, X es flúor o cloro; R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno, halo, o alquilo, en otra realización hidrógeno o halo; y R^{10a} es alquilo, en otra realización metilo. En otra realización R¹⁰ es hidrógeno o flúor; R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R⁸ (en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R⁸ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo.

En una realización de la invención (D), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo D en donde todos los grupos son como se definen en el Resumen de la Invención.

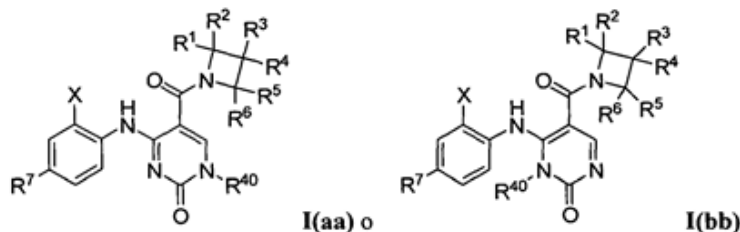
En otra realización de la invención (D1), el compuesto de Fórmula I es aquel en donde X y R⁷ son halo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto seleccionado del Grupo D.

En otra realización de la invención (D2), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo D en donde R³ es halo, nitro, -NR⁸R⁸, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo

sustituido opcionalmente, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$ y $-NR^8C(O)R^8$; y R^4 es como se define en el Resumen de la Invención; o R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $C(O)$ o $C(=NOH)$; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo C. En otra realización, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno; y X y R^7 son halo.

En otra realización de la invención (D3), el compuesto de Fórmula I se selecciona del Grupo D en donde R^3 y R^4 son independientemente halo, nitro, $-NR^8R^8$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, heteroarilalquilo sustituido opcionalmente, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$ y $-NR^8C(O)R^8$; o R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $C(O)$ o $C(=NOH)$; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo C. En otra realización, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno; y X y R^7 son halo.

En otra realización de la invención (D4), el compuesto de Fórmula I es aquel en donde A es



en donde R^{40} es hidrógeno o metilo (en otra realización, R^{40} es hidrógeno) y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención. En otra realización, R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; y R^{40} es hidrógeno o metilo. En otra realización, X es flúor o cloro; y R^3 es hidrógeno o hidroxilo; R^7 es yodo o bromo. En otra realización, R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno o alquilo y R^8 es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo. En otra realización, R^4 es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, *N*-metilbencimidazolilo, metilaminometilo, 1(*R,S*)-amino-etilo, 1(*R*)-amino-etilo, 1(*S*)-amino-etilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R*)-(metilamino)-etilo, 1(*S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R,S*)-amino-propilo, 1(*R*)-amino-propilo, 1(*S*)-amino-propilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R*)-(metilamino)-propilo, 1(*S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(*R*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(*S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En una realización (D4a) de la invención de D4, el compuesto de Fórmula I es aquel en donde R^4 es heterocicloalquilo o alquilo en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con $-NR^8R^8$ (en donde R^8 es hidrógeno o alquilo y R^8 es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo). En otra realización, R^4 es piperidinilo, pirrolidinilo, metilaminometilo, 1(*R,S*)-amino-etilo, 1(*R*)-amino-etilo, 1(*S*)-amino-etilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R*)-(metilamino)-etilo, 1(*S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R,S*)-amino-propilo, 1(*R*)-amino-propilo, 1(*S*)-amino-propilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R*)-(metilamino)-propilo, 1(*S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(*R*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(*S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

Otra realización de la invención (E) está dirigida a un compuesto de Fórmula I seleccionado del Grupo A, Grupo B, y Grupo C donde

Grupo A

A es fenileno sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} en donde R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son independientemente hidrógeno o halo;

X es halo;

R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

R³ es hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, o amino;

R⁴ es hidrógeno, -NR⁸R⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}),
 5 -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)),
 -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o
 10 heteroarilo; en donde el R⁴ alquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados
 independientemente de -OR⁸, halo, nitro, -S(O)_mR⁹, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, -NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)R⁸,
 -NR⁸S(O)₂R⁹, -NR⁸C(O)OR⁸, y arilo; en donde el R⁴ cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos
 15 seleccionados de -OR⁸ y -NR⁸R⁸; en donde el R⁴ heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos
 grupos seleccionados independientemente de alquilo y -C(O)OR⁸; y en donde el R⁴ heteroarilo está sustituido
 opcionalmente con -NR⁸R⁸; o

R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

m es 0;

R⁷ es halo;

15 R⁸ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocicloalquilo,
 heteroarilo, y cicloalquilo;

en donde los R⁸ y R⁸ alquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos o tres grupos
 20 seleccionados independientemente de hidroxilo, -NR³⁰R^{30'} (en donde R³⁰ y R^{30'} son independientemente hidrógeno,
 alquilo, o hidroxialquilo), heteroarilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido
 opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido
 opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -C(O)NR³³R^{33a} (en donde R³³ es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es
 alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo), ariloxi sustituido opcionalmente, -S(O)_nR³¹ (en donde n es 0 y R³¹ es alquilo),
 carboxi, alcocarbonilo, y -NR³²C(O)R^{32a} (en donde R³² es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o
 cicloalquilo); o en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo;

25 en donde los R⁸ y R⁸ heteroarilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno o dos grupos
 seleccionados independientemente de amino y alquilo;

en donde los R⁸ y R⁸ heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos o tres
 grupos seleccionados independientemente de alquilo, alcocarbonilo, arilalquilo sustituido opcionalmente, hidroxilo,
 alcoxi, e hidroxialquilo;

30 en donde los R⁸ y R⁸ arilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno o dos grupos seleccionados
 independientemente de hidroxilo, alcoxi, halo, -NR³²C(O)R^{32a} (en donde R³² es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo,
 alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo), y -NR³⁴SO₂R^{34a} (en donde R³⁴ es hidrógeno o alquilo y R^{34a} es alquilo, alquenilo,
 cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo); y

35 en donde los R⁸ y R⁸ cicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos o tres grupos
 seleccionados independientemente de hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, carboxi, -C(O)NR³³R^{33a} (en donde R³³ es
 hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo), y cicloalquilo sustituido opcionalmente; y

R⁹ es alquilo o arilo;

Grupo B

40 A es tien-3,4-diilo, benzo[d]isoxazol-5,6-diilo, 1H-indazol-5,6-diilo (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹
 en donde R¹⁹ es alquilo o alquenilo), benzo[d]oxazol-5,6-diilo, benzo[d]tiazol-5,6-diilo, 1H-benzo[d]imidazol-5,6-diilo
 (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹ en donde R¹⁹ es alquilo o alquenilo), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-
 5,6-diilo (sustituido opcionalmente en la posición N1 con R¹⁹ en donde R¹⁹ es alquilo o alquenilo), imidazo[1,2-a]piridin-
 6,7-diilo, cinolin-6,7-diilo, quinolin-6,7-diilo, piridin-3,4-diilo, o 1-óxido-piridin-3,4-diilo; en donde A está sustituido
 45 opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R¹⁰, R¹², R¹⁴, R¹⁶ y R¹⁹ en donde
 R¹⁰, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, o amino; y R¹⁹ es hidrógeno o alquilo;

X es halo;

R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

R³ es hidrógeno o hidroxilo;

50 R⁴ es -NR⁸R⁸, heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquilo; en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R⁸
 y en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo;

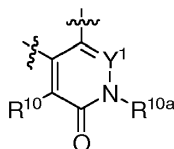
R⁷ es halo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo; y

R⁸ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo; en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo;

5 **Grupo C**

A es



(a)

en donde R¹⁰ es hidrógeno o halo;

R^{10a} es hidrógeno o alquilo;

10 Y¹ es =CH- o =N-;

X es halo;

R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

R³ es hidrógeno o hidroxilo;

15 R⁴ es -NR⁸R^{8'}, heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquilo; en donde el alquilo está sustituido opcionalmente con -NR⁸R^{8'} y en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo;

R⁷ es halo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo; y

R⁸ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo; en donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y alquilo.

20 **Compuestos MEK representativos**

Los compuestos representativos de Fórmula I se representan más adelante. Los ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan el alcance de la invención de ninguna manera. Los compuestos de la invención se nombran según la aplicación sistemática de las reglas de nomenclatura acordadas según la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB), y el Servicio de Resúmenes Químicos (CAS). Los nombres se generaron usando el software de nomenclatura ACD/Labs versión 8.00, versión del producto 8.08.

25

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
1		1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
2		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidina-3-ona
3		6-(azetidina-1-il carbonil)-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina
4		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil) 3-(hidroximetil)azetidina-3-ol
5		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-(trifluorometil)azetidina-3-ol
6		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-prop-2-en-1-ilazetidina-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
7		3-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]propano-1,2-diol
8		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-etilazetidin-3-ol
9		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-metilazetidin-3-ol
10		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-etenilazetidin-3-ol
11		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil) azetidin-3-ona oxima
12		[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-il]metanol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
13		1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etano-1,2-diol
14		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidina-3-amina
15		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-N-hidroxiacetidina-3-carboxamida
16		[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidina-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo
17		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-(pirrolidina-1-ilmetil)azetidina-3-ol
18		3-[(dietilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidina-3-ol

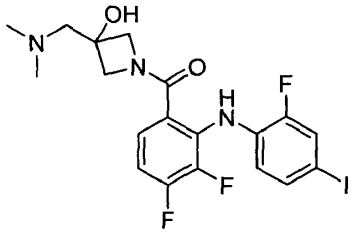
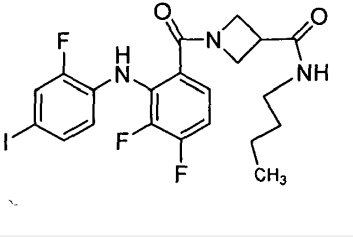
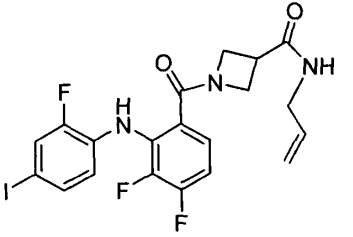
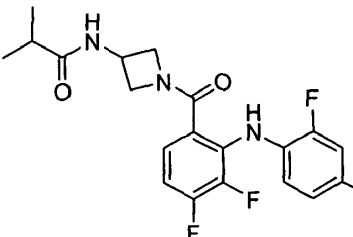
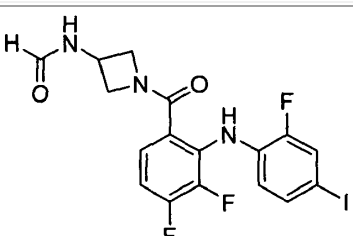
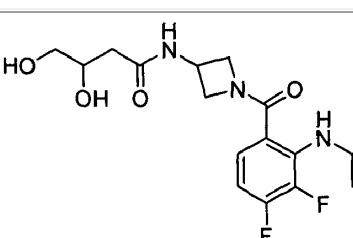
Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
19		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(dimetilamino)metil]azetidina-3-ol
20		<i>N</i> -butil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidina-3-carboxamida
21		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)- <i>N</i> -prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida
22		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidina-3-il]-2-metilpropanamida
23		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidina-3-il]formamida
24		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidina-3-il]-3,4-dihidroxiutanamida

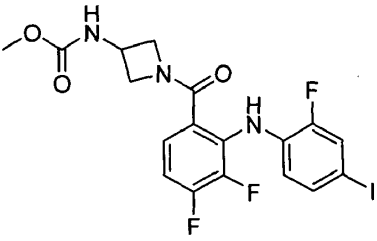
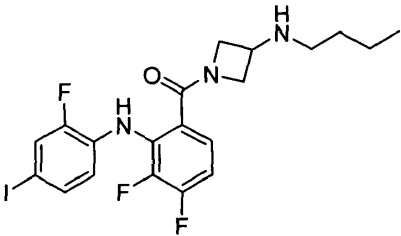
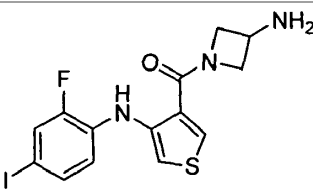
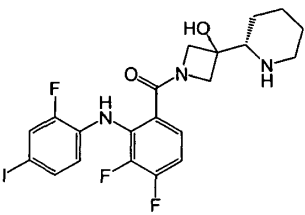
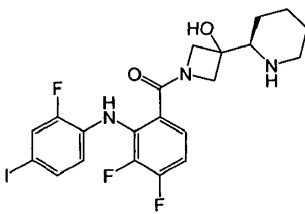
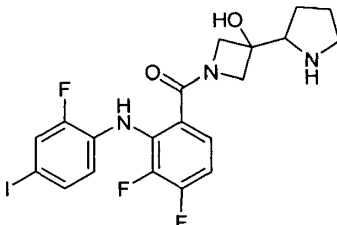
Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
25	 <p>The structure shows a central benzene ring with a fluorine atom at the 3-position and a fluorine atom at the 4-position. An amino group (-NH-) is attached at the 2-position, which is further substituted with a 4-iodophenyl group. The nitrogen of this amino group is also bonded to a carbonyl group (-C(=O)-), which is in turn bonded to the nitrogen of an azetidine ring. The azetidine ring is further substituted with a methyl carbamate group (-NH-C(=O)-O-CH₃).</p>	[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-il]carbarnato de metilo
26	 <p>The structure is similar to compound 25, but the azetidine ring is substituted with a butyl group (-NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) instead of a methyl carbamate group.</p>	<i>N</i> -butil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil} carbonil)azetidín-3-amina
27	 <p>The structure is similar to compound 25, but the azetidine ring is substituted with an amino group (-NH₂) and is attached to a thienyl ring at the 3-position.</p>	1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil} carbonil) azetidín-3-amina
28	 <p>The structure is similar to compound 25, but the azetidine ring is substituted with a hydroxyl group (-OH) and is attached to a piperidine ring at the 2-position. The piperidine ring is in the (2<i>S</i>) configuration.</p>	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol
29	 <p>The structure is similar to compound 25, but the azetidine ring is substituted with a hydroxyl group (-OH) and is attached to a piperidine ring at the 2-position. The piperidine ring is in the (2<i>R</i>) configuration.</p>	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(2 <i>R</i>)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol
30	 <p>The structure is similar to compound 25, but the azetidine ring is substituted with a hydroxyl group (-OH) and is attached to a pyrrolidine ring at the 2-position.</p>	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-pirrolidín-2-ilazetidín-3-ol

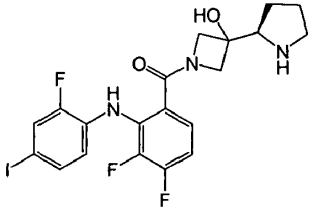
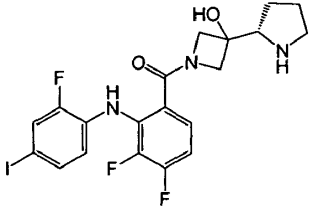
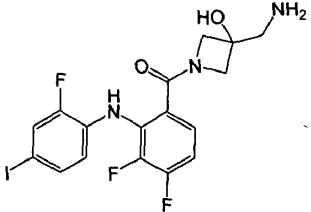
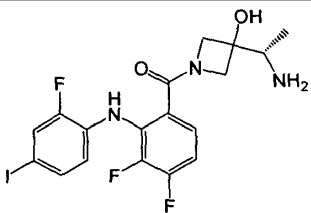
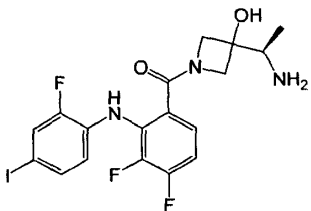
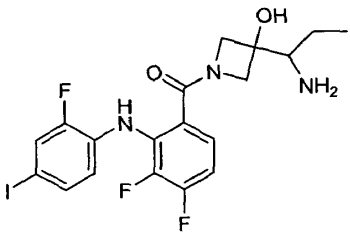
Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
31		(R)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-pirrolidin-2-ilazetididin-3-ol
32		(S)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-pirrolidin-2-ilazetididin-3-ol
33		3-(aminometil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetididin-3-ol
34		3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetididin-3-ol
35		3-[(1R)-1-aminoetil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetididin-3-ol
36		(3-(1-aminopropil)-3-hidroxi)azetididin-1-il(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)metanona

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
37		(R)-3-(1-aminopropil)-3-hidroxiacetidin-1-il(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)metanona
38		(S)-3-(1-aminopropil)-3-hidroxiacetidin-1-il(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)metanona
39		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-N-etilazetidina-3-carboxamida
40		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-N-(2-hidroxi-etil)azetidina-3-carboxamida
41		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-N-(2-piperidin-1-iletil)azetidina-3-carboxamida
42		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
43		<i>N</i> -[2-(dietilamino)etil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxamida
44		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(morfolin-4-ilmetil)azetidín-3-ol
45		1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]metil]piperidín-4-ol
46		3-[[bis(2-hidroxi-etil)amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol
47		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
48		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]azetidín-3-ol
49		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]azetidín-3-ol
50		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[[metil(1-metilpirrolidín-3-il)amino]metil]azetidín-3-ol
51		3-(1,4'-bipiperidín-1'-ilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
52		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-il]- <i>N,N</i> -bis(2-hidroxi-etil)glicinamida

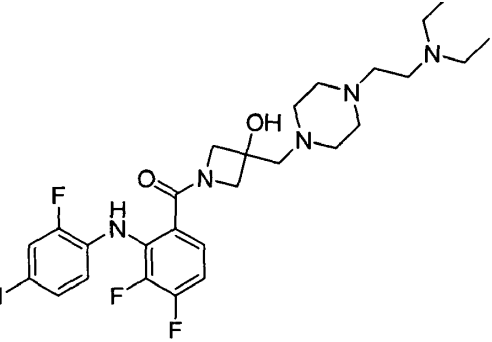
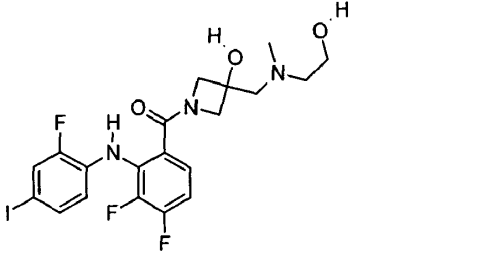
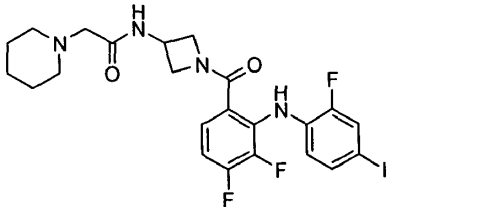
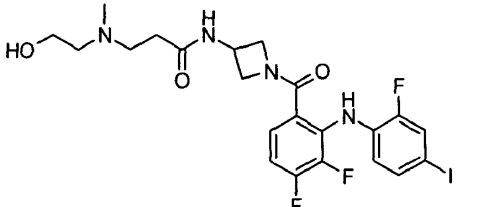
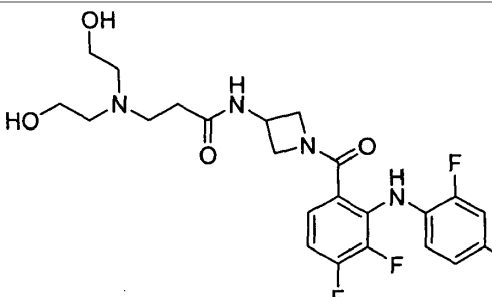
Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
53		3-({4-[2-(diethylamino)etil]piperazin-1-il}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol
54		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(2-hidroxi)etil}(metil)amino}metil}azetidín-3-ol
55		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-2-piperidín-1-ilacetamida
56		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]- <i>N</i> 3-(2-hidroxi)etil)- <i>N</i> 3-metil-beta-alaninamida
57		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-bis(2-hidroxi)etil)-beta-alaninamida

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
58		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-il]- <i>N</i> 2, <i>N</i> 2-dietilglicínamida
59		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)- <i>N</i> -metilazetidín-3-amina
60		1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilpirrolidín-3-amina
61		2-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-il]amino]etanol
62		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-il]propano-1,3-diamina
63		3-[(dimetilamino)metil]-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil} carbonil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
64		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-N-metil-N-(2-piridin-2-ilet)azetid-3-amina
65		N-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetid-3-il]-N2-metilglicinamida
66		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-N-etilazetid-3-amina
67		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-N-(2-metilpropil)azetid-3-amina
68		N-(ciclopropilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetid-3-amina
69		N-(ciclohexilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetid-3-amina

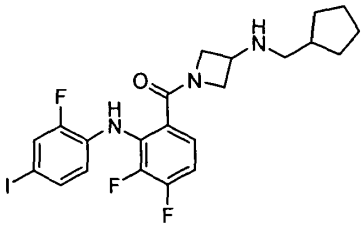
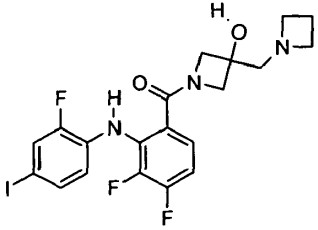
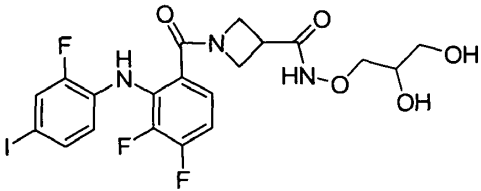
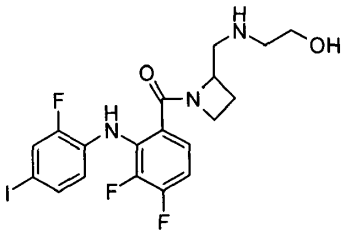
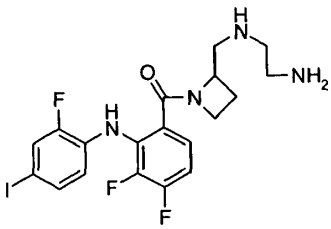
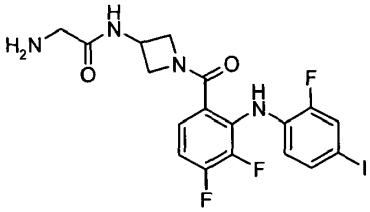
Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
70		<i>N</i> -(ciclopentilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-amina
71		3-(azetidina-1-ilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol
72		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -[(2,3-dihidroxiopropil)oxi]azetidina-3-carboxamida
73		2-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-2-il]metil}amino)etanol
74		<i>N</i> -[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-2-il]metil]etano-1,2-diamina
75		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]glicinamida

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
76		6-({3-[(dimetilamino)metil]azetidín-1-il}carbonil)-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina
77		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-(metiletil)amino]metil]azetidín-3-ol
78		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(3,4-dihidroxiutil)azetidina-3-carboxamida
79		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2,3-dihidroxiutil)azetidina-3-carboxamida
80		1-({2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina
81		1-({4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina

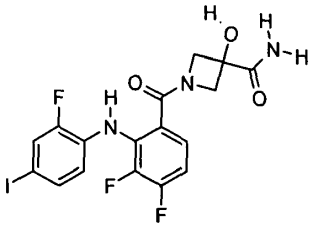
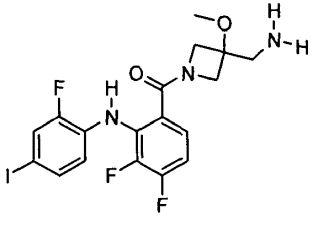
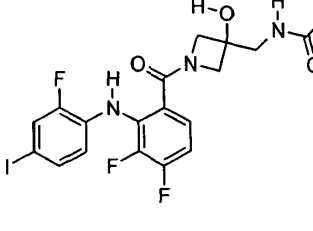
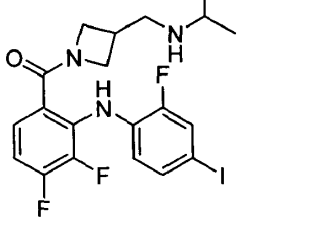
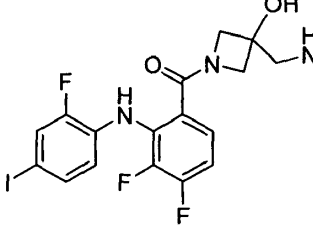
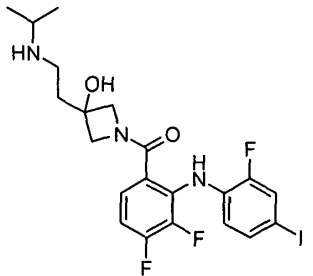
Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
82		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxiacetidina-3-carboxamida
83		6-{{3-(aminometil)-3-(metiloxi)acetidina-1-il} carbonil}-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina
84		N-{{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxiacetidina-3-il}metil}acetamida
85		2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-{{3-[[1-(metiletil)amino]metil]acetidina-1-il} carbonil}anilina
86		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{etilamino}metil}acetidina-3-ol
87		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{2-[[1-(metiletil)amino]etil]acetidina-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
88		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)azetidín-3-ol
89		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{1,1-dimetíl-2-[(1-metiletíl)amino]etíl}azetidín-3-ol
90		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(1-metiletíl)amino]metíl}azetidín-3-amina
91		3-[(ciclopropilamino)metíl]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
92		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metíl}azetidín-3-ol
93		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetíl)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
94		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((1,1-dimetiletil)amino)metil}azetidina-3-ol
95		3-((ciclopentilamino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol
96		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-hidroxi-N-prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida
97		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-N-(2,3-dihidroxipropil)-3-hidroxi azetidina-3-carboxamida
98		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)azetidina-3-ol
99		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2,2-dimetilpropil)amino)metil}azetidina-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
100		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((propilamino)metil)azetidina-3-ol
101		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2-metilpropil)amino)metil)azetidina-3-ol
102		3-(((ciclopropilmetil)amino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol
103		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((fenilmetil)amino)metil)azetidina-3-ol
104		3-(((ciclohexilmetil)amino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol
105		3-((butilamino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
106		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}metil)azetidín-3-ol
107		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[(2-hidroxi)etil]amino}metil)azetidín-3-ol
108		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-(dimetilamino)etil]amino}metil)azetidín-3-ol
109		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil]amino}metil)azetidín-3-ol
110		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-(4-metilfenil)etil]amino}metil)azetidín-3-ol
111		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[prop-2-en-1-il]amino}metil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
112		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino} metil)azetidín-3-ol
113		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)metil] azetidín-3-ol
114		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]metil} azetidín-3-ol
115		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]amino} metil)azetidín-3-ol
116		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]amino} metil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
117		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)amino}metil} azetidín-3-ol
118		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino}metil} azetidín-3-ol
119		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(1,2-dimetilpropil)amino}metil} azetidín-3-ol
120		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(2-(1H-imidazol-4-il)etil)amino}metil} azetidín-3-ol
121		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(1-metil-2-(metiloxi)etil)amino}metil} azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
122		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[3-(etiloxi)propil]amino} metil)azetidín-3-ol
123		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[1-etilpropil]amino}metil)azetidín-3-ol
124		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[3,3-dimetilbutil]amino}metil)azetidín-3-ol
125		4-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]metil}amino)piperidina-1-carboxilato de etilo
126		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[3-metilbutil]amino}metil)azetidín-3-ol
127		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-(etiloxi)etil]amino} metil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
128		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[3-(dimetilamino)propil]amino}metil) azetidín-3-ol
129		3-[(ciclobutilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
130		3-({[3-(diethylamino)propil]amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
131		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]amino}metil) azetidín-3-ol
132		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-(metiltio)etil]amino}metil)azetidín-3-ol
133		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]amino}metil) azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
134		3-({[2,2-bis(metiloxi)etil]amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol
135		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[1,1,3,3-tetrametilbutil]amino}metil}azetidín-3-ol
136		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[1,1-dimetilpropil]amino}metil}azetidín-3-ol
137		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]metil}azetidín-3-ol
138		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[2-[(fenilmetil)oxi]ciclopentil]amino}metil}azetidín-3-ol
139		3-{{[3-amino-2-hidroxipropil]amino}metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
140		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-hidroxi-1-(fenilmetil)etil]amino}metil)azetidín-3-ol
141		3-[(ciclooctilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
142		3-[[1-(1-ciclohexiletil)amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
143		3-[(cicloheptilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
144		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-(piridin-3-iletil)amino]metil}azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
145		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[3-(metiltio)propil]amino}metil)azetidina-3-ol
146		<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -2-~{[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi]azetidina-3-il]metil}-2-metilalaninamida
147		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[tetrahidro-2H-pirano-4-ilmetil]amino}metil)azetidina-3-ol
148		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[3-hidroxi]propil]amino}metil)azetidina-3-ol
149		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-piridin-4-ilet]amino}metil)azetidina-3-ol
150		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[1-(fenilmetil]pirrolidina-3-il]amino}metil)azetidina-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
151		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-(2-tienil)etil]amino}metil)azetidín-3-ol
152		3-({[2-bis(1-metiletil)amino]etil}amino)metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil) azetidín-3-ol
153		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-(feniloxi)etil]amino}metil)azetidín-3-ol
154		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[fenilamino]metil}azetidín-3-ol
155		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-hidroxi)propil]amino}metil)azetidín-3-ol
156		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[2-[(1-metiletil)oxi]etil]amino}metil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
157		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(1-etilpiperidin-3-il)amino}metil}azetidín-3-ol
158		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{[2-(metiloxi)etil]amino}metil}azetidín-3-ol
159		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-(1-nitropropil)azetidín-3-ol
160		3-(1-aminoetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
161		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}metil}azetidín-3-ol
162		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{[4-(dimetilamino)butil]amino}metil}azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
163		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(2-furan-2-iletil)amino}metil}azetidín-3-ol
164		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{1-[(1,1-dimetiletíl)amino]etíl}azetidín-3-ol
165		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(2-etilbutíl)amino}metil}azetidín-3-ol
166		1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxiázetidín-3-il]metil]pirrolidín-3-ol
167		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(2S)-2-[(metíloxi)metil]pirrolidín-1-il}metil}azetidín-3-ol
168		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(2-hidroxi)fenil}amino}metil}azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
169		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((4-hidroxifenil)amino)metil]azetidina-3-ol
170		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((3-hidroxifenil)amino)metil]azetidina-3-ol
171		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(feniloxi)metil]azetidina-3-ol
172		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((1r,3r,5R,7R)-tricio[3.3.1.1^3,7]dec-2-ilamino)metil]azetidina-3-ol
173		3-(((1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-hidroxi]azetidina-3-il)metil)amino)propano-1,2-diol
174		N-(((1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-hidroxi]azetidina-3-il)metil)-L-alanina

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
175		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(feniltio)metil]azetidín-3-ol
176		N-{{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi}azetidín-3-il}metil}-D-alanina
177		N-{{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi}azetidín-3-il}metil}alaninato de metilo
178		3-[[{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi}azetidín-3-il}metil}amino]oxi]propano-1,2-diol
179		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[[{5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil}amino]metil}azetidín-3-ol
180		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[[{1-metilbutil}amino]metil}azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
181		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(1-metilpropil)amino]metil}azetidín-3-ol
182		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(2-metilbutil)amino]metil}azetidín-3-ol
183		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(pentilamino)metil}azetidín-3-ol
184		3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbonil)azetidín-3-ol
185		1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il} carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil}azetidín-3-ol
186		3-[(ciclohexilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
187		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[1-(etilamino)etil]azetidín-3-ol
188		3-[(azepán-3-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
189		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-([2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino)metil azetidín-3-ol
190		<i>N</i> -ciclopropil-1-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi]amino)ciclopentanocarboxamida
191		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-([2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil] amino)metil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
192		<i>N</i> -2~-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi azetidin-3-il] metil)- <i>N</i> -etil-2-metilalaninamida
193		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil} carbonil)-3-[(2-metilhidrazino) metil] azetidin-3-ol
194		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil} carbonil)-3-[(hidroxiamino) metil] azetidin-3-ol
195		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil} carbonil)-3-[(metiloxi) amino] metil] azetidin-3-ol
196		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil} carbonil)-3-[(etiloxi) amino] metil] azetidin-3-ol
197		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil} carbonil)-3-[1-(etilamino) propil] azetidin-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
198		3-[(azetidin-3-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
199		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]azetidin-3-ol
200		3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)azetidin-3-ol
201		3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)azetidin-3-ol
202		[3-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidin-3-il}metil)amino]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo
203		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]metil]azetidin-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
204		4-([1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
205		1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-((2-hidroxifenil)metil)amino]metil]azetidina-3-ol
206		1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-((3-hidroxifenil)metil)amino]metil]azetidina-3-ol
207		1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-((4-hidroxifenil)metil)amino]metil]azetidina-3-ol
208		1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-((4-hidroxibutil)amino]metil]azetidina-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
209		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(2-hidroxi)etil}oxi}metil}azetidín-3-ol
210		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]amino}metil}azetidín-3-ol
211		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{[(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)amino]metil}azetidín-3-ol
212		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]amino}metil}azetidín-3-ol
213		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}metil}azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
214		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[(2S)-2-(metiloxi)ciclopentil]amino}metil) azetidín-3-ol
215		3-([1,1'-bi(ciclohexil)-2-ilamino]metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
216		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[3-(metiloxi)fenil]amino}metil)azetidín-3-ol
217		ácido 1-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il}metil)amino}ciclopentanocarboxílico
218		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[4-fluorofenil]amino}metil)azetidín-3-ol
219		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[1,3,5-triazin-2-ilamino]metil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
220		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-{{(trans-4-hidroxiciclohexil)amino}metil} azetidín-3-ol
221		3-[(ciclopent-3-en-1-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
222		N-[4-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi azetidín-3-il}metil)amino]fenil]acetamida
223		N-[3-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi azetidín-3-il}metil)amino]fenil]acetamida
224		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-(1-metilpirrolidín-2-il)azetidín-3-ol
225		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)metil]azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
226		3-[1-(dietilamino)propil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol
227		3-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il}metil)amino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol
228		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperidín-2-ilazetidín-3-ol
229		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[3-fluorofenil]amino}metil)azetidín-3-ol
230		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metilpiperidín-2-il)azetidín-3-ol
231		1-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il}metil)guanidina

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
232		1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil]-3-nitroguanidina
233		<i>N</i> -{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etil} acetamida
234		(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etil}-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanamida
235		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[[piperidin-4-ilmetil]amino]metil]azetidina-3-ol
236		3-[[{3-aminopropil}amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidina-3-ol
237		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[[{2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]amino]metil]azetidina-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
238		3-[[[1,1-dimetiletil]amino]metil]-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidín-3-ol
239		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-hidroxiciclohexil)amino]metil}azetidín-3-ol
240		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]metil}azetidín-3-ol
241		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]metil}azetidín-3-ol
242		<i>N</i> -[3-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi}azetidín-3-il)metil]amino]fenil}metanosulfonamida
243		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi}azetidín-3-il]metil}metanosulfonamida

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
244		3-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil}-3-hidroxiacetidin-3-il}metil)amino)-1H-pirazol-5-ol
245		(1R,2S)-4-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil}-3-hidroxiacetidin-3-il}metil)amino)ciclopentano-1,2-diol
246		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil}-3-({1-(hidroximetil)ciclohexil}amino)metil)azetidin-3-ol
247		3-({(3-clorofenil)amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidin-3-ol
248		3-({(4-clorofenil)amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidin-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
249		3-[(5-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol
250		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]metil)azetidín-3-ol
251		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-etilpirrolidín-2-il)azetidín-3-ol
252		(2R)-N-((1S)-1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il)etil)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanamida
253		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([4-(metiloxi)fenil]amino)metil)azetidín-3-ol
254		3-(1-amino-2-metilpropil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
255		3-[[{(4-aminofenil)amino]metil}-1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol
256		1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino]metil}azetidín-3-ol
257		1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(4-hidroxiciclohexil)amino]metil}azetidín-3-ol
258		(2xi)-2-desoxi-2-[[{1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi}azetidín-3-il]metil]amino)-beta-D-arabino-hexopiranosido de metilo
259		1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piridin-2-ilazetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
260		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((1-(hidroximetil)ciclopentil)amino)metil)azetidina-3-ol
261		1-ciano-3-(((1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-hidroxi)azetidina-3-il)metil)guanidina
262		6-((3-((etilamino)metil)-3-fluoro)azetidina-1-il)carbonil)-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina
263		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(1-nitroetil)azetidina-3-ol
264		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((3-fluoro-4-hidroxi)fenil)amino)metil)azetidina-3-ol
265		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-fluoro-4-hidroxi)fenil)amino)metil)azetidina-3-ol

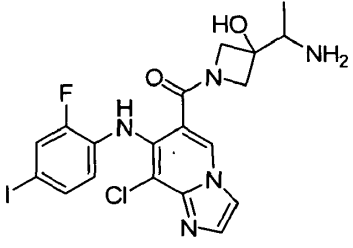
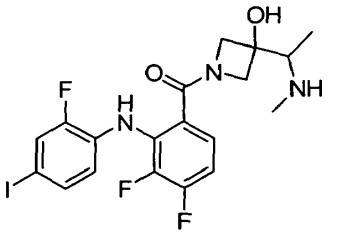
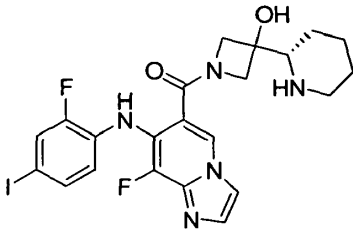
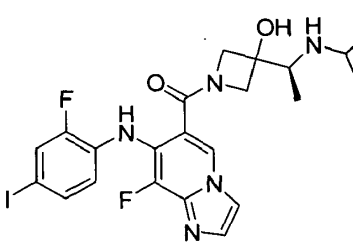
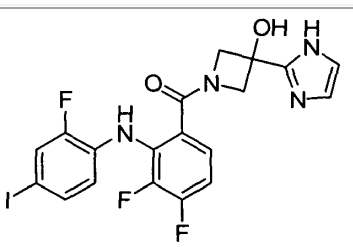
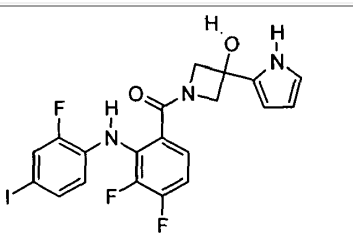
Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
266		3-(1-aminoetil)-1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)azetidín-3-ol
267		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil} carbonil)-3-[1-(metilamino)etil]azetidín-3-ol
268		1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol
269		1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-[(1S)-1-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil) amino]etil]azetidín-3-ol
270		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil} carbonil)-3-(1H-imidazol-2-il)azetidín-3-ol
271		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil} carbonil)-3-(1H-pirrol-2-il)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
272		<i>N</i> -{[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil} bencenocarboximidamida
273		3-({[(<i>E</i>)-1-amino-2-nitroetil]amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
274		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metil-1-nitroetil)azetidin-3-ol
275		3-(1-amino-1-metiletil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
276		3-([1 <i>H</i> -bencimidazol-2-ilamino]metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
277		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([1 <i>H</i> -imidazol-2-ilamino]metil)azetidin-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
278		{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi]azetid-3-il)etil]carbamato de metilo
279		3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetid-3-ol
280		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[1-(dimetilamino)etil]azetid-3-ol
281		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(pirimidin-2-ilamino)metil]azetid-3-ol
282		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(piridin-2-ilamino)metil]azetid-3-ol
283		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)azetid-3-ol

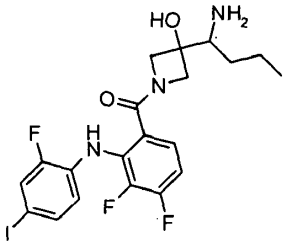
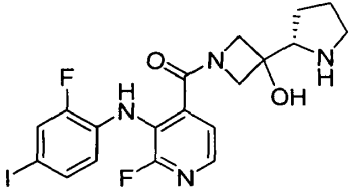
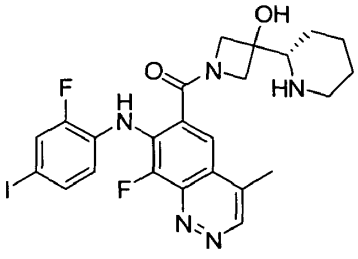
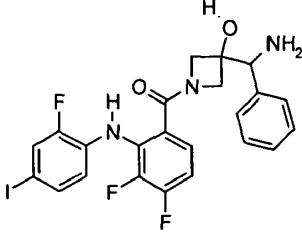
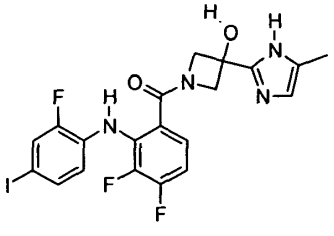
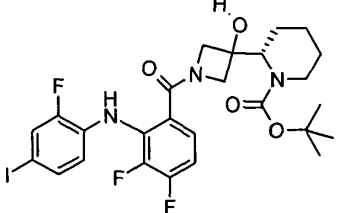
Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
284		3-(1-aminobutil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol
285		1-({2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-pirrolidín-2-il]azetidín-3-ol
286		1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-4-metilcinolin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol
287		3-[amino(fenil)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol
288		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(5-metil-1H-imidazol-2-il)azetidín-3-ol
289		(2S)-2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
290		1-({2-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-3,4-difluorofenil} carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidín-3-ol
291		3-(1-amino-3-hidroxiopropil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
292		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)azetidín-3-ol
293		3-(1-aminociclopentil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
294		3-(2-aminociclohexil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidín-3-ol
295		3-(2-aminociclopentil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
296		1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetididin-3-ol
297		1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetididin-3-ol
298		1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetididin-3-ol
299		1-({2-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3,4-difluorofenil}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetididin-3-ol
300		1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetididin-3-ol
301		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(3-metil-1-nitrobutil)azetididin-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
302		3-(2-aminopirimidin-4-il)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol
303		1-((7-((4-bromo-2-clorofenil)amino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidina-3-ol
304		1-((8-cloro-7-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonil)-3-((2S)-piperidin-2-il)azetidina-3-ol
305		1-((7-((4-bromo-2-clorofenil)amino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonil)-3-((2S)-piperidin-2-il)azetidina-3-ol
306		1-((4-fluoro-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-1H-bencimidazol-6-il)carbonil)-3-((2S)-piperidin-2-il)azetidina-3-ol

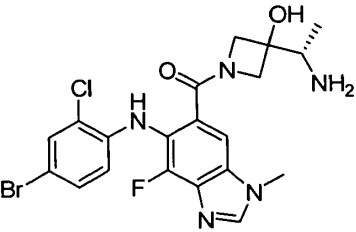
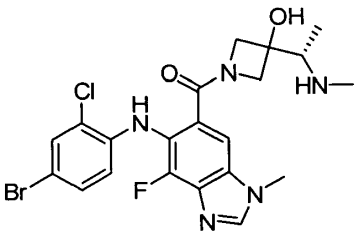
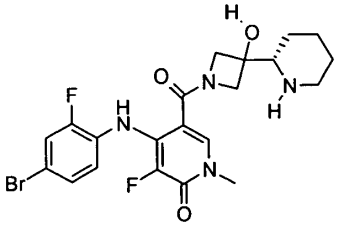
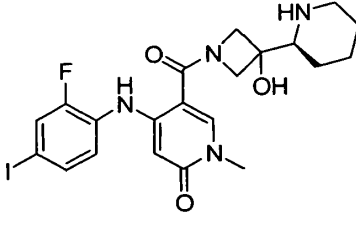
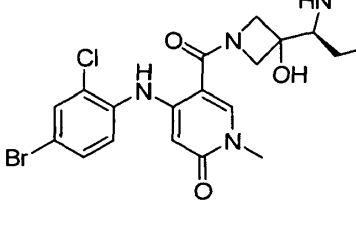
Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
307		3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il}carbonil)azetidina-3-ol
308		1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil]azetidina-3-ol
309		4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3-fluoro-5-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidina-1-il}carbonil)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona
310		4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-y]azetidina-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona
311		4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidina-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
312		(±)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil) carbonil)-3-[(<i>trans</i>)-2-hidroxiciclohexil]azetidín-3-ol
313		(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)(3-hidroxi-3-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)azetidín-1-il)metanona
314		(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)(3-hidroxi-3-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)azetidín-1-il)metanona
315		4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-((3-hidroxi-3-[(1S)-1-(metilamino)propil]azetidín-1-il)carbonil)-1-metilpiridín-2(1H)-ona

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
316		(±)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(<i>cis</i>)-2-hidroxiciclohexil]azetidín-3-ol
317		(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)(3-hidroxi-3-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxiciclohexil)azetidín-1-il)metanona
318		(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)(3-hidroxi-3-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroxiciclohexil)azetidín-1-il)metanona
319		5-({3-[(1 <i>S</i>)-1-(dimetilamino)etil]-3-hidroxi-azetidín-1-il} carbonil)-4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metilpiridín-2(1 <i>H</i>)-ona

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
320		4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-hidroxi-3-[(metilamino)metil]azetidín-1-il}carbonil)-1-metilpiridín-2(1H)-ona
321		5-[[3-(1H-bencimidazol-2-il)-3-hidroxi-azetidín-1-il]carbonil]-4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-1-metilpiridín-2(1H)-ona
322		4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-5-[[3-hidroxi-3-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)azetidín-1-il]carbonil]-1-metilpiridín-2(1H)-ona
323		4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-5-({3-hidroxi-3-[(2S)-pirrolidín-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-1-metilpiridín-2(1H)-ona
324		1-({3-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol
325		1-({4-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
326		1-({6-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-7-fluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol
327		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(6-metilpiperidin-2-il)azetidín-3-ol
328		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperazín-2-ilazetidín-3-ol
329		5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona
330		5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-6-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona
331		5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-6-({3-hidroxi-3-[(2S)-pirrolidín-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazín-3(2H)-ona

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
332		5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-6-({3-hidroxi-3-[(2R)-pirrolidin-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
333		6-({3-[(1S)-1-aminoetil]-3-hidroxi-azetidín-1-il}carbonil)-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
334		6-({3-[(1S)-1-aminoetil]-3-hidroxi-azetidín-1-il}carbonil)-5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
335		5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-6-{{3-[(1S)-1-[(3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil]amino]etil}-3-hidroxi-azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
336		5-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-6-{{3-hidroxi-3-[(1S)-1-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil]amino]propil]azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
337		6-({3-[(1S)-1-aminopropil]-3-hidroxi-azetidín-1-il}carbonil)-5-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
338		6-{{3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-3-hidroxi-azetidin-1-il} carbonil}-5-{{2-fluoro-4-yodofenil}amino}-2-metilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona
339		5-{{2-fluoro-4-yodofenil}amino}-6-{{3-hidroxi-3-(1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)azetidin-1-il} carbonil}-2-metilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona
340		1-{{2-fluoro-3-{{2-fluoro-4-yodofenil}amino}piridin-4-il} carbonil}-3-{{2 <i>S</i> }-piperidin-2-il}azetidin-3-ol
341		1-{{3-{{2-fluoro-4-yodofenil}amino}piridin-4-il} carbonil}-3-{{2 <i>S</i> }-piperidin-2-il}azetidin-3-ol
342		1-{{3-{{2-fluoro-4-yodofenil}amino}-1-oxidopiridin-4-il} carbonil}-3-{{2 <i>S</i> }-piperidin-2-il}azetidin-3-ol
343		1-{{2-fluoro-3-{{2-fluoro-4-bromofenil}amino}piridin-4-il} carbonil}-3-{{2 <i>S</i> }-piperidin-2-il}azetidin-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
344		3-[(1S)-1-aminopropil]-1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]piridin-4-il}carbonil)azetidín-3-ol
345		1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)propil]azetidín-3-ol
346		(1R,2S)-4-(((1S)-1-[1-({2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]piridin-4-il}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]propil) amino)ciclopentano-1,2-diol
347		1-({7-[(4-bromo-2-clorofenil) amino]-8-fluoro-4-metilcinolin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol
348		1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil) amino]-8-fluoro-4-metilcinolin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol
349		3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil) amino]cinolin-6-il}carbonil)azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
350		1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinolin-6-il} carbonil)-3-[(1S)-1-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil) amino]etil]azetidín-3-ol
351		1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinolin-6-il} carbonil)-3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]azetidín-3-ol
352		3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il} carbonil)azetidín-3-ol
353		3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]-1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il} carbonil)azetidín-3-ol
354		1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il} carbonil)-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
355		1-((5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonyl)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol
356		1-((5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonyl)-3-[(1 <i>S</i>)-1-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino]etil]azetidín-3-ol
357		3-[(1 <i>S</i>)-1-aminoetil]-1-((4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonyl)azetidín-3-ol
358		1-((4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonyl)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol
359		5-((3-[(1 <i>S</i>)-1-aminoetil]-3-hidroxi)azetidín-1-il)carbonyl)-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]pirimidín-2(1 <i>H</i>)-ona
360		6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-((3-hidroxi-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidín-1-il)carbonyl)pirimidín-2(1 <i>H</i>)-ona

Tabla 1. Inhibidores de MEK representativos		
No. de Comp.	Estructura	Nombre
361		4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-1-il}carbonil)pirimidin-2(1H)-ona
362		5-({3-[(1S)-1-aminoetil]-3-hidroxi-azetidín-1-il}carbonil)-4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]pirimidin-2(1H)-ona

Otros compuestos representativos

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
1	3-(azetidín-3-ilidimetil)-4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
2	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
3	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(3-cloropiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
4	2-({5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}-2-metilfenil)oxi)-N,N-dimetiletanamina
5	2-({5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}-2-metilfenil)oxi)-N,N-dietiletanamina
6	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-pirrolidin-1-iletíl)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
7	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-piperazin-1-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
8	N-(3-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}prop-2-in-1-il)acetamida
9	N,N-dietil-2-({3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}fenil)oxi)etanamina
10	3-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}-5-cloro-2-metilfenil)-N,N-dietilpropan-1-amina
11	3-bromo-4-[4-[5-cloro-2-metil-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
12	3-bromo-4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-pirrolidin-1-iletíl)oxi]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
13	2-({3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-cloro-2-metilfenil}oxi)-N,N-dietiletanamina
14	4-[4-(5-cloro-2-metil-3-{{2-(1-metilpiperidin-4-il)etil}oxi}fenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
15	5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletel)anilina
16	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-morfolin-4-iletel)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
17	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-piperidin-1-iletel)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
18	3-bromo-4-[4-[5-cloro-2-metil-3-(3-morfolin-4-ilpropil)fenil]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
19	3-bromo-4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
20	3-bromo-4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-piperidin-1-iletel)oxi]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
21	3-bromo-4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-morfolin-4-iletel)oxi]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
22	4-[4-[5-cloro-2-metil-3-(3-morfolin-4-ilpropil)fenil]piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
23	N'-{5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilfenil}-N,N-dietiletano-1,2-diamina
24	4-[4-[5-cloro-2-metil-3-(3-piperidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
25	4-[4-(5-cloro-3-{{2-(4-etilpiperazin-1-il)etil}oxi}-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
26	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
27	3-bromo-4-[4-[5-cloro-2-metil-3-(3-piperidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
28	N'-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-cloro-2-metilfenil}-N,N-dietiletano-1,2-diamina
29	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-cloro-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletel)anilina
30	4-[4-(5-cloro-2-metil-3-{{2-(4-metilpiperazin-1-il)etil}oxi}fenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
31	4-[4-(5-cloro-2-metil-3-{{(1-metilpiperidin-4-il)metil}oxi}fenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
32	N,N-dietil-2-({3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilfenil}oxi)etanamina
33	2-[(5-cloro-3-[4-[1-(1,1-dimetiletel)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]-2-metilfenil}oxi)-N,N-dietiletanamina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
34	2-[(5-cloro-2-metil-3-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}fenil)oxi]-N,N-dietiletanamina
35	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
36	4-[4-(5-cloro-2-metil-3-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi}fenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
37	3-bromo-4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
38	3-bromo-4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
39	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-pirrolidin-1-iletel)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
40	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
41	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-morfolin-4-iletel)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
42	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
43	4-[4-(5-cloro-3-{[3-(4-etilpiperazin-1-il)propil]oxi}-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
44	5-cloro-2-metil-3-[4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletel)anilina
45	5-cloro-2-metil-3-[4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletel)anilina
46	N'-(5-cloro-2-metil-3-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}fenil)-N,N-dimetiletano-1,2-diamina
47	3-({5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilfenil}oxi)-N,N-dietilpropan-1-amina
48	N'-(5-cloro-2-metil-3-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}fenil)-N,N-dietiletano-1,2-diamina
49	5-cloro-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletel)-3-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}anilina
50	3-bromo-4-(4-{4-metil-3-[(2-pirrolidin-1-iletel)oxi]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
51	4-(4-{4-metil-3-[(2-pirrolidin-1-iletel)oxi]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
52	3-metil-4-(4-{4-metil-3-[(2-pirrolidin-1-iletel)oxi]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
53	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-pirrolidin-1-iletel)oxi]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
54	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-pirrolidin-1-ilet)il]oxi}fenil)piperazin-1-il)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
55	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-piperidin-1-ilet)il]oxi}fenil)piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
56	3-[(5-cloro-2-metil-3-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}fenil)oxi]-N,N-dietilpropan-1-amina
57	5-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
58	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-fluoro-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
59	4-{4-[5-cloro-2-metil-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
60	3-bromo-4-{4-[5-fluoro-2-metil-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
61	4-{4-[5-cloro-2-metil-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il}-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
62	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenil}piperazin-1-il)-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
63	3-bromo-4-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
64	3-bromo-4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
65	3-bromo-4-{4-[3-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
66	3-bromo-4-{4-[2-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
67	3-bromo-4-{4-[4-metil-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
68	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
69	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
70	4-[4-(5-cloro-2-metil-3-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]fenil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
71	4-[4-(5-cloro-3-[[3-(4-etilpiperazin-1-il)propil]oxi]-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
72	3-bromo-4-[4-(5-cloro-2-metil-3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]oxi]fenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
73	4-[4-(5-cloro-2-metil-3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]oxi]fenil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
74	3-bromo-4-[4-(5-cloro-3-[[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]oxi]-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
75	3-bromo-4-[4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
76	3-bromo-4-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
77	3-bromo-4-[4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
78	3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-fluoro-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
79	5-fluoro-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-3-[4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]anilina
80	4-[4-[3,5-bis(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
81	4-[4-(5-cloro-3-[[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]oxi]-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
82	N-[5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilfenil]-N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina
83	3-([3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-cloro-2-metilfenil]oxi)-N,N-dietilpropan-1-amina
84	3-bromo-4-[4-(5-cloro-2-metil-3-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)oxi]fenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
85	3-bromo-4-[4-(5-cloro-2-metil-3-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]fenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
86	3-bromo-4-[4-(5-cloro-3-[[3-(4-etilpiperazin-1-il)propil]oxi]-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
87	3-(5-cloro-2-metil-3-[4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]fenil)-N,N-dietilpropan-1-amina
88	3-bromo-4-[4-(5-cloro-2-metil-3-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]fenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
89	3-bromo-4-[4-(5-cloro-2-metil-3-[[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]oxi]fenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
90	4-[4-(5-cloro-2-metil-3-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]fenil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
91	4-[4-(5-cloro-2-metil-3-[[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]oxi]fenil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
92	4-[4-(5-cloro-2-metil-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
93	3-bromo-4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
94	1-[4-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]fenil]etanona
95	3-bromo-4-[4-(2,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
96	3-bromo-4-[4-(3,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
97	3-bromo-4-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
98	3-etil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
99	3-etil-4-[4-[3-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
100	4-{4-[5-cloro-2-metil-3-(3-piperidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il}-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
101	4-[4-(3,6-dimetilpirazin-2-il)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
102	1-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]isoquinolina
103	3-bromo-4-[4-(2,6-dimetilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
104	3-bromo-4-[4-[4-(etiloxi)fenil]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
105	3-bromo-4-[4-(2-etilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
106	4-[4-[2,4-bis(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]-3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
107	3-bromo-4-(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
108	3-bromo-4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
109	4-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)quinolina
110	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]pirazina-2-carbonitrilo
111	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
112	4-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo
113	4-[4-[3-cloro-5-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
114	4-[4-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
115	2-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]piridina-3-carboxamida
116	3-etil-4-[4-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
117	3-bromo-4-[4-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
118	3-bromo-4-[4-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
119	2-({3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il}oxi)-N,N-dimetiletanamina
120	4-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilquinolina
121	3-bromo-4-[4-(2-nitrofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
122	2-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]benzocitrilo
123	4-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]benzocitrilo
124	3-bromo-4-[4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
125	3-bromo-4-[4-[4-(fenilmetil)oxi]fenil]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
126	4-[4-[5-cloro-2-metil-3-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
127	2-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]piridina-3-carbonitrilo
128	3-bromo-4-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
129	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-cloro-5-fluoro-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
130	2-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-fluoro-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
131	3-bromo-4-[4-(2,5-difluorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
132	4-[4-(2,5-difluorofenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
133	3-bromo-4-[4-[3-(metiloxi)pirazin-2-il]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
134	3-bromo-4-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
135	3-bromo-4-[4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
136	3-bromo-4-[4-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
137	4-[4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-pirrolidin-1-ilet)oxi]fenil]piperazin-1-il}-3-(1-metilet)il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
138	5-cloro-2-metil-3-[4-[3-(1-metilet)il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
139	2-({3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]fenil}oxi)-N-etilacetamida
140	2-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N,N-dietilpirimidin-4-amina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
141	3-bromo-4-[4-(3-[(3-metilfenil)metil]oxi)fenil]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
142	3-bromo-4-(4-[3-[(2-piperidin-1-iletil)oxi]fenil]piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
143	3-bromo-4-[4-(4-furan-2-ilpirimidin-2-il)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
144	6-[2-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona
145	3-etil-4-[4-[2-metil-3-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
146	N'-{5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilfenil}-N-metil-N-(1-metiletil)etano-1,2-diamina
147	N'-{5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilfenil}-N-etil-N-metiletano-1,2-diamina
148	N'-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-cloro-2-metilfenil}-N,N-dimetiletano-1,2-diamina
149	3-({6-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-cloro-5-metilpirimidin-4-il}oxi)-N,N-dietilpropan-1-amina
150	3-bromo-4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
151	3-bromo-4-[4-[2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
152	3-bromo-4-(4-fenilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
153	3-bromo-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
154	3-bromo-4-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
155	3-bromo-4-[4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
156	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina
157	3-bromo-4-[4-(4-bromofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
158	3-bromo-4-[3-metil-4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
159	4-[4-(3-bromo-5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina
160	4-(4-[5-cloro-2-metil-3-[(2-pirrolidin-1-iletil)oxi]fenil]piperazin-1-il)-3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
161	5-cloro-3-[4-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletil)anilina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
162	5-cloro-2-metil-3-{4-[3-(2-metilpropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}-N-(2-pirrolidin-1-iletel)anilina
163	4-(4-{5-cloro-2-metil-3-[(2-pirrolidin-1-iletel)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-(2-metilpropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
164	3-bromo-4-[(3S)-4-(5-cloro-2-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
165	5-bromo-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-anilina
166	2-({3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]fenil}oxi)-N-ciclopropilacetamida
167	3-bromo-4-(4-{3-[(2-piperidin-1-iletel)oxi]pirazin-2-il}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
168	4-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-6,7-bis(metiloxi)quinazolina
169	2-({3-cloro-5-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]fenil}oxi)-N,N-dietiletanamina
170	4-{4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
171	3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-[(2-metilpropil)oxi]-N-(2-pirrolidin-1-iletel)anilina
172	3-({4-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-6-cloro-5-metilpirimidin-2-il}oxi)-N,N-dietilpropan-1-amina
173	3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-[(fenilmetil)oxi]-N-(2-pirrolidin-1-iletel)anilina
174	3-bromo-4-[(3R)-4-(5-cloro-2-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
175	3-[(2S)-4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il]-4-metil-N-fenilbenzamida
176	3-[(2S)-4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il]-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida
177	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metilbenzoato de metilo
178	ácido 3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metilbenzoico
179	ácido (2E)-3-(4-{4-[5-cloro-2-metil-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)prop-2-enoico
180	3-(4-{4-[5-cloro-2-metil-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)prop-2-in-1-ol
181	4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-2-ona
182	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-[(2-metilpropil)oxi]-N-(2-pirrolidin-1-iletel)anilina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
183	N'-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-[(2-metilpropil)oxi]fenil}-N,N-dietiletano-1,2-diamina
184	3-bromo-5-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metilbenzoato de metilo
185	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-N-fenilbenzamida
186	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N,4-dimetilbenzamida
187	2-({3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]fenil}oxi)-N,N-dietiletanamina
188	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzoato de metilo
189	3-bromo-5-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-N-fenilbenzamida
190	3-bromo-5-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-N-fenilbenzamida
191	N'-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-cloro-2-metilfenil}-N-metil-N-(1-metilet)etano-1,2-diamina
192	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-N-fenil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida
193	N'-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-[(2-metilpropil)oxi]fenil}-N,N-dimetiletano-1,2-diamina
194	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N,N,4-trimetilbenzamida
195	3-[4-(3-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-N-(2-metilpropil)benzamida
196	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N,N,4-trimetil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida
197	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxopiperazin-1-il]-4-metil-N-fenilbenzamida
198	3-[(2R)-4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]-4-metil-N-fenilbenzamida
199	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
200	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N,4-dimetil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida
201	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N-(4-clorofenil)-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida
202	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N-(2-clorofenil)-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
203	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[(ciclopropilmetil)oxi]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
204	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-[(3-metilbutil)oxi]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
205	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[(2-etilbutil)oxi]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
206	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-(butiloxi)-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
207	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-N-(1-metilet)il)-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida
208	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N,4-dimetil-N-(1-metilet)il)-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida
209	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[(ciclobutilmetil)oxi]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
210	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-(etiloxi)-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
211	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-metilbenzamida
212	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N-(1,1-dimetilet)il)-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida
213	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-N-piridin-3-il-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida
214	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[(2-fluoro-2-metilpropil)oxi]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
215	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[(ciclohexilmetil)oxi]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
216	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[(ciclopentilmetil)oxi]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
217	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N-etil-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida
218	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-[(1-metilet)il)oxi]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
219	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[(2,2-dimetilpropil)oxi]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
220	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)il)-5-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)oxi]anilina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
221	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
222	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-(propiloxi)-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
223	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-metil-N-fenilbenzamida
224	N'-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[(2-fluoro-2-metilpropil)oxi]-2-metilfenil}-N,N-dimetiletano-1,2-diamina
225	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-metil-N-(1-metiletíl)benzamida
226	1-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-iletíl)amino]fenil}pentan-1-ona
227	N'-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[[2,3-difluoro-2-(fluorometil)propil]oxi]-2-metilfenil}-N,N-dimetiletano-1,2-diamina
228	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[[2,3-difluoro-2-(fluorometil)propil]oxi]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
229	5-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)bifenil-3-amina
230	1-(3-{5-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metilbifenil-3-il}propil)piridinio
231	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)-5-(1,3-tiazol-2-il)anilina
232	ácido benzoico 3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-iletíl)amino]
233	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-(feniletínil)-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
234	{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-iletíl)amino]fenil}(fenil)metanona
235	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-etínil-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
236	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
237	3-bromo-4-{4-[5-[[2,3-difluoro-2-(fluorometil)propil]oxi]-2-metil-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
238	3-bromo-4-{4-[2-metil-5-[(2-metilpropil)oxi]-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
239	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
240	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
241	1-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]fenil}propan-1-ona
242	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-(3,3-dimetilbutil)-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
243	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-etil-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
244	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)-5-[2-(trimetilsilil)etil]anilina
245	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-(2-fenilet)il)-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
246	1-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]fenil}butan-1-ona
247	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N,4-dimetil-N-(metiloxi)-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida
248	3-bromo-4-[4-(3-bromo-5-[[2,3-difluoro-2-(fluorometil)propil]oxi]-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
249	4-[4-(3-bromo-5-[[2,3-difluoro-2-(fluorometil)propil]oxi]-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
250	1-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]fenil}etanona
251	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[(difluorometil)oxi]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
252	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[[difluorometil]oxi]metil]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
253	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-(metiloxi)-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
254	5-[[2,3-difluoro-2-(fluorometil)propil]oxi]-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
255	2-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-3,5,6-trifluoro-N-(3-metilbutil)piridin-4-amina
256	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N-[(ciclopropilmetil)oxi]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]benzamida

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
257	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
258	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-(etilsulfonil)-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
259	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-5-(metilsulfonil)-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
260	1-{3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-iletíl)amino]fenil}pentan-1-ona
261	3-bromo-4-[4-(5-{[2,3-difluoro-2-(fluorometil)propil]oxi}-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
262	6-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-3,5-difluoro-N~4~-(3-metilbutil)-N~2~-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridina-2,4-diamina
263	3-bromo-5-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
264	3-bromo-4-[4-(3',4',6-trifluoro-4-metilbifenil-3-il)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
265	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-cloro-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
266	{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-iletíl)amino]fenil}metanol
267	3-bromo-4-(4-[4-metil-2'-[(2-pirrolidin-1-iletíl)oxi]bifenil-3-il]piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
268	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[[2,2-difluorociclopropil]metil]oxi]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
269	5-bromo-3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
270	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[(etiloxi)metil]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)anilina
271	3-[4-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-1-metil-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]propan-1-ol
272	1-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-iletíl)amino]fenil}-4,4,4-trifluorobutan-1-ona
273	{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-iletíl)amino]fenil}(ciclopropil)metanona
274	3-({3'-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4'-metilbifenil-2-il}oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
275	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-(1,1-difluorobutil)-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)anilina
276	3-bromo-4-(4-{4-metil-2'-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]bifenil-3-il}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
277	3-bromo-4-(4-{4-metil-2'-[(2-morfolin-4-ilet)oxi]bifenil-3-il}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
278	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)-5-[[2,2,2-trifluoroetil)oxi]metil]anilina
279	1-[2-({3'-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4'-metilbifenil-2-il)oxi)etil]pirrolidina-2,5-diona
280	3-bromo-4-(4-{3'-fluoro-4-metil-2'-[(2-pirrolidin-1-ilet)oxi]bifenil-3-il}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
281	1-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]fenil}butan-1-ona
282	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)-5-[(3,3,3-trifluoropropil)oxi]anilina
283	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)-5-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]anilina
284	1-{3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-4-metil-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]fenil}butan-1-ol
285	3-bromo-4-(4-{4-cloro-2'-[(2-pirrolidin-1-ilet)oxi]bifenil-3-il}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
286	3-[4-(4-{5-[[2,3-difluoro-2-(fluorometil)propil]oxi]-2-metil-3-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]prop-2-in-1-ol
287	3-bromo-4-(4-{4-cloro-4'-fluoro-2'-[(2-pirrolidin-1-ilet)oxi]bifenil-3-il}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
288	3-bromo-4-(4-{4-metil-3'-[(2-pirrolidin-1-ilet)oxi]bifenil-3-il}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
289	ácido (2E)-3-[4-(4-{5-[[2,3-difluoro-2-(fluorometil)propil]oxi]-2-metil-3-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]fenil}piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]prop-2-enoico
290	3-[4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)-5-[4,4,4-trifluoro-1,1-bis(metiloxi)butil]anilina
291	6-(4-fenilpiperazin-1-il)-9H-purina
292	6-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-9H-purina
293	4-(4-fenilpiperazin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
294	4-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
295	4-(4-fenilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
296	4-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
297	6-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]-9H-purina
298	6-[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]-9H-purina
299	4-[4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
300	4-{4-[2-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
301	4-{4-[3-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
302	4-{4-[4-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
303	4-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
304	6-{4-[4-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}-9H-purina
305	6-{4-[2-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}-9H-purina
306	6-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-9H-purina
307	6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-9H-purina
308	4-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
309	4-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
310	4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
311	4-[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
312	6-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}-9H-purina
313	6-[4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]-9H-purina
314	4-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
315	4-[4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
316	4-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
317	3-metil-4-[4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
318	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
319	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
320	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-metil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
321	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
322	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
323	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-6-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
324	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-6-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
325	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
326	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-({[2-(metiloxi)etil]oxi} metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
327	3-bromo-4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
328	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-propil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
329	4-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenol
330	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-N-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-amina
331	4-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
332	4-{4-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
333	3-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenol
334	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-{[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
335	3-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
336	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(2-tienil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
337	3-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}anilina
338	ácido 3-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}benzoico
339	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
340	N-(4-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}fenil)acetamida
341	4-[4-(3-clorofenil)-1,4-diazepan-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
342	4-[5-(3-clorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
343	4-(4-{3-cloro-4-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]fenil}piperazin-1-il)-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
344	1-(3-clorofenil)-4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
345	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(3-metilbut-2-en-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
346	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
347	4-(3-clorofenil)-1-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazina-2-carboxilato de metilo
348	4-(4-{3-cloro-4-[(2-piperidin-1-ilet)il]oxi}fenil)piperazin-1-il)-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
349	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(1-metilet)il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
350	ácido 1-(3-clorofenil)-4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazina-2-carboxílico
351	1-(3-clorofenil)-4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-metilpiperazina-2-carboxamida
352	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
353	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(2-metilpropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
354	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
355	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
356	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-[4-(feniloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
357	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-{4-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
358	1-(3-clorofenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazina-2-carboxamida
359	4-[4-(5-cloro-2-metil-3-morfolin-4-ilfenil)piperazin-1-il]-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
360	4-(3-clorofenil)-1-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-metilpiperazina-2-carboxamida
361	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-[2-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
362	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-piridin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
363	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-[3-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
364	4-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}benzonitrilo
365	[5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-(metiloxi)fenil]metanol
366	5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-(metiloxi)benzoato de metilo
367	ácido (2E)-3-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}prop-2-enoico
368	ácido 3-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}propanoico

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
369	3-[4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]propan-1-ol
370	(2E)-3-[4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]prop-2-enoato de metilo
371	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-[4-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]fenil]-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina
372	5-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-(metiloxi) benzamida
373	4-(4-{5-cloro-2-(metiloxi)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}piperazin-1-il)-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
374	5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-(metiloxi)benzoato de 2-(dimetilamino)etilo
375	1-[5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-N,N-dimetilmetanamina
376	N'-{[5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-(metiloxi)fenil]metil}-N,N-dimetiletano-1,2-diamina
377	[1-(3-clorofenil)-4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il]metanol
378	3-[(4-[4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil)oxi]-N,N-dimetilpropan-1-amina
379	2-cloro-4-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-metilfenol
380	1-(3-clorofenil)-4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-2-carboxamida
381	1-(3-clorofenil)-4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(2-morfolin-4-iletil)piperazina-2-carboxamida
382	2-[[5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-(metiloxi)fenil]oxi]-N,N-dimetiletanamina
383	3-[5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilfenil]-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina
384	N'-{5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilfenil}-N,N-dimetiletano-1,2-diamina
385	(2E)-3-[4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]prop-2-enoato de 1,1-dimetiletilo
386	3-[(2-cloro-4-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-metilfenil)oxi]-N,N-dimetilpropan-1-amina
387	2-[(2-cloro-4-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-5-metilfenil)oxi]-N,N-dimetiletanamina

Tabla 2a. Inhibidores de AKT representativos	
No. de Comp.	Nombre
388	4-{4-[5-cloro-2-metil-4-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
389	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
390	3-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-N,N-dietilprop-2-in-1-amina
391	3-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}prop-2-in-1-ol
392	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
393	(3aR,6aS)-5-({4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}metiliden)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de fenilmetilo
394	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-[(E)-(3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5(1H)-ilidenmetil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
395	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-in-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
396	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
397	3-{4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-N,N-dietilpropan-1-amina
398	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
399	4-[4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il]-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
400	3-{5-cloro-3-[4-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilfenil}-N,N-dietilpropan-1-amina
401	4-{4-[5-cloro-2-metil-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]piperazin-1-il}-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y
	un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos y opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Tabla 2b. Inhibidores de AKT representativos adicionales	
Entrada	Nombre
1	[1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)metanol
2	2-[[[1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)metil]oxi]-N,N-dimetiletanamina
3	3-[[[1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)metil]oxi]-N,N-dimetilpropan-1-amina
4	3-bromo-4-{4-[(4-bromofenil)metil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
5	{4-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-[(4-clorofenil)metil]piperazin-2-il}metanol

Tabla 2b. Inhibidores de AKT representativos adicionales	
Entrada	Nombre
6	<i>N</i> -[[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)metil]- <i>N,N</i> -dietiletano-1,2-diamina
7	3-bromo-4-(4-{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
8	4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1-[(4-clorofenil)metil]piperazin-2-ona
9	2-[4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil]acetamida
10	<i>N</i> -[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]- <i>N</i> -(4-clorofenil)- <i>N',N'</i> -dielpropano-1,3-diamina
11	3-bromo-4-(4-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
12	<i>N</i> -[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]- <i>N</i> -(4-clorofenil)- <i>N'</i> -[2-(dimetilamino)etil]urea
13	<i>N</i> -[[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)metil]- <i>N'</i> -[2-(dimetilamino)etil]urea
14	2-[4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-2-oxopiperazin-1-il]-2-(4-clorofenil)- <i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil]acetamida
15	[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo
16	3-bromo-4-{4-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
17	3-bromo-4-{4-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
18	<i>N</i> -[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]- <i>N</i> -(4-clorofenil)- <i>N',N'</i> -dietiletano-1,2-diamina
19	3-bromo-4-{4-[(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
20	[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-fluorofenil)metanona
21	<i>N</i> -[[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)metil]- <i>N',N'</i> -diel- <i>N</i> -metiletano-1,2-diamina
22	[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-fluorofenil)metanol
23	3-bromo-4-(4-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
24	<i>N</i> -[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]- <i>N</i> -(4-clorofenil)- <i>N</i> ~3~, <i>N</i> ~3~-diel-beta-alaninamida
25	2-[[[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-fluorofenil)metil]oxi]- <i>N,N</i> -dimetiletanamina
26	<i>N</i> -[[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)metil]- <i>N</i> ~3~, <i>N</i> ~3~-diel-beta-alaninamida
27	3-bromo-4-{4-[(3,4-diclorofenil)metil]piperazin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina

Tabla 2b. Inhibidores de AKT representativos adicionales	
Entrada	Nombre
28	<i>N</i> -[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]- <i>N</i> -(4-clorofenil)- <i>N'</i> -[2-(dimetilamino)etil]etanodiamida
29	<i>N</i> -[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]- <i>N</i> -(4-clorofenil)-2-(dietilamino)etanosulfonamida
30	4-[4-(bifenil)-4-ilmetil]piperazin-1-il]-3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
31	3-bromo-4-[(3 <i>S</i>)-4-[(4-clorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
32	3-bromo-4-[4-[(4-(metiloxi)fenil)metil]piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
33	4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]piperazina-1-carboxamida
34	3-bromo-4-[4-[(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
35	<i>N</i> -[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]- <i>N</i> -(4-clorofenil)pent-4-enamida
36	3-bromo-4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
37	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]-3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
38	[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)metanona
39	3-bromo-4-[4-[(4-(feniloxi)fenil)metil]piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
40	3-bromo-4-[4-[(3,4-diclorofenil)metil]piperidin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
41	4-[[4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]metil]- <i>N,N</i> -dimetilalanilina
42	4-[[4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]metil]benzoato de metilo
43	3-bromo-4-[4-[(2 <i>E</i>)-3-feny]prop-2-enoil]piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
44	1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-4-[(4-clorofenil)metil]- <i>N</i> -[3-(dietilamino)propil]piperidina-4-carboxamida
45	3-bromo-4-[4-[(2-bromofenil)metil]piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
46	3-bromo-4-[4-[(2-clorofenil)metil]piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
47	3-bromo-4-[4-[(2,4-diclorofenil)metil]piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
48	3-bromo-4-[4-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
49	1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-4-(4-clorofenil)- <i>N</i> -[3-(dietilamino)propil]piperidina-4-carboxamida
50	3-bromo-4-[4-(fenilmetil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina

Tabla 2b. Inhibidores de AKT representativos adicionales	
Entrada	Nombre
51	2-[4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]- <i>N</i> -piridin-2-ilacetamida
52	3-bromo-4-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
53	3-bromo-4-(4-{{3-(feniloxi)fenil}metil}piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
54	3-bromo-4-(4-{{3-metilfenil}metil}piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
55	3-{{4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperazin-1-il}metil}benzotrilo
56	3-bromo-4-(4-{{2-cloro-6-fluorofenil}metil}piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
57	3-bromo-4-[4-(1-feniletil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
58	3-bromo-4-[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
59	1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)- <i>N</i> -(4-clorofenil)piperidin-4-amina
60	3-bromo-4-[4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
61	3-bromo-4-(4-{{2,3,4-tris(metiloxi)fenil}metil}piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
62	3-bromo-4-[4-{{3-{{fenilmetil}oxi}fenil}metil}piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
63	3-bromo-4-[4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
64	3-bromo-4-(4-{{5-(4-clorofenil)furan-2-il}metil}piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
65	3-bromo-4-[4-{{4-{{4-fluorofenil}oxi}-3-nitrofenil}metil}piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
66	3-bromo-4-[4-(furan-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
67	3-bromo-4-[4-(1 <i>H</i> -indol-6-ilcarbonil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
68	3-bromo-4-(4-[2-(2-tienil)etil]piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
69	3-bromo-4-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
70	3-bromo-4-[4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
71	3-bromo-4-(4-{{10-cloroantracen-9-il}metil}piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
72	3-bromo-4-[4-(1-metilpropil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
73	4-(4-{{4,6-bis(metiloxi)pirimidin-2-il}metil}piperazin-1-il)-3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
74	3-bromo-4-(4-[2-(metiloxi)etil]piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
75	3-bromo-4-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina

Tabla 2b. Inhibidores de AKT representativos adicionales	
Entrada	Nombre
76	3-bromo-4-{4-[3-(metiloxi)propil]piperazin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidina
77	4-{4-[[4,6-bis(metiloxi)pirimidin-2-il](fenil)metil]piperazin-1-il}-3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidina
78	3-bromo-4-[4-(6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -benzociclohepten-5-il)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidina
79	3-bromo-4-[4-({4-[(fenilmetil)oxi]fenil}metil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidina
80	3-bromo-4-[4-({3-cloro-4-[(fenilmetil)oxi]fenil}metil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidina
81	4-{{4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il}metil}- <i>N</i> -(3-morfolin-4-ilpropil)benzamida
82	4-{{4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il}meti)}- <i>N</i> -[3-(metiloxi)propil]benzamida
83	2-[[{4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-[(4-clorofenil)metil]piperazin-2-il}metil]oxi]- <i>N,N</i> -dimetiletanamina
84	3-bromo-4-[4-({4-[(4-clorofenil)oxil-3-nitrofenil]metil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidina
85	2-[4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il]- <i>N,N</i> -dimetilacetamida
86	2-{{(R)-[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)metil]oxi}- <i>N,N</i> -dimetiletanamina
87	<i>N</i> -(4-bromo-3-fluorofenil)- <i>N</i> -[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]- <i>N</i> '-[2-(dimetilamino)etil]urea
88	2-{{(R)-(4-clorofenil)[1-(3-etil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metil]oxi}- <i>N,N</i> -dimetiletanamina
89	2-{{(S)-[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)metil]oxi}- <i>N,N</i> -dimetiletanamina
90	3-bromo-4-(4-{{(R)-(4-clorofenil)[(2-pirrolidin-1-iletil)oxi]metil}piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidina
91	1-[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-1-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)butan-1-ol
92	2-{{(R)-[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-cloro-3-fluorofenil)metil]oxi}- <i>N,N</i> -dimetiletanamina
93	3-bromo-4-(4-{{(R)-(4-clorofenil)[(2-piperidin-1-iletil)oxi]metil}piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidina
94	4-[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-4-(4-clorofenil)- <i>N,N</i> -dimetilbutan-1-amina
95	3-bromo-4-(4-{{(R)-(4-clorofenil)[(2-morfolin-4-iletil)oxi]metil}piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidina
96	1-[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilmetanamina
97	1-[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)metanamina

Tabla 2b. Inhibidores de AKT representativos adicionales	
Entrada	Nombre
98	4-{{[[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-fluorofenil)metil}(metil)amino)metil}- <i>N,N</i> -dimetilanilina
99	[4-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperazin-1-il](1 <i>H</i> -indol-6-il)metanol
100	3-bromo-4-(4-{{(R)-(4-cloro-3-fluorofenil)[(2-pirrolidin-1-ilet)il]oxi}metil}piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
101	3-bromo-4-{4-[(4-clorofenil)oxi]piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina
102	2-{{(R)-[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il](4-clorofenil)metil}oxi}- <i>N,N</i> -dietiletanamina
103	2-[[1-(3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]oxi]-5-cloro- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-ilet)anilina y
	un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos y opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Tabla 3a. Inhibidores de c-MET representativos	
No. de Comp.	Nombre
1	<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[3-fluoro-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi]fenil]propanodiamida
2	<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[3-fluoro-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi]fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
3	<i>N</i> -{[[3-fluoro-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi]fenil]amino}carbonotioil}-2-fenilacetamida
4	<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-[[1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi]fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
5	2-fenil- <i>N</i> -{[[4-[[1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi]fenil]amino}carbonotioil}acetamida
6	<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[4-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi]fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
7	2-fenil- <i>N</i> -{[[4-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi]fenil]amino}carbonotioil}acetamida
8	<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-[[9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -purin-6-il]oxi]fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
9	2-fenil- <i>N</i> -{[[4-[[9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -purin-6-il]oxi]fenil]amino}carbonotioil}acetamida
10	<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[4-(9 <i>H</i> -purin-6-il)oxi]fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
11	2-fenil- <i>N</i> -{[[4-(9 <i>H</i> -purin-6-il)oxi]fenil]amino}carbonotioil}acetamida
12	<i>N</i> -{3-fluoro-4-[[6-[[2-morfolin-4-ilet)amino]carbonil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi]fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida y

Tabla 3a. Inhibidores de c-MET representativos	
No. de Comp.	Nombre
	un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos y opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
1	<i>N</i> -[({3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(3aR,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilmetil]oxi]quinazolin-4-il]oxi}fenil)amino)carbonotioil]-2-fenilacetamida
2	<i>N</i> -[({3-fluoro-4-[[7-(((3aR,6aS)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi}fenil)amino)carbonotioil]-2-fenilacetamida
3	<i>N</i> -[({4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil}(metil)amino)carbonotioil]-2-fenilacetamida
4	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)imidazolidin-2-ona
5	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-3-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona
6	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-3-(fenilacetil)imidazolidin-2-ona
7	[{4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil}amino](oxo)acetato de etilo
8	<i>N</i> -[({4-[[6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]amino]-3-fluorofenil}amino)carbonotioil]-2-fenilacetamida
9	<i>N</i> '-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-feniletil)sulfamida
10	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina
11	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)piperidin-2-ona
12	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> '-(fenilmetil)etanodiamida
13	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-4-fenil-1,3-tiazol-2-amina
14	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> '-(2-feniletil)etanodiamida
15	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-1-fenilmetanosulfonamida
16	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-2-feniletanosulfonamida
17	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -(fenilmetil)bencenosulfonamida
18	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(fenilmetil)bencenosulfonamida
19	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -(2-feniletil)bencenosulfonamida
20	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-feniletil)bencenosulfonamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
21	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -(3-fenilpropil)bencenosulfonamida
22	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona
23	(fenilmetil)carbamato de 4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenilo
24	(2-feniletil)carbamato de 4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenilo
25	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-fenilpropil)bencenosulfonamida
26	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -feniletanodiamida
27	<i>N</i> -{[(3-fluoro-4-[[7-[[2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)amino]carbonotioil}-2-fenilacetamida
28	<i>N</i> -[(<i>Z</i>)-[(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)amino](imino)metil]-2-fenilacetamida
29	4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -[2-(feniloxi)etil]bencenosulfonamida
30	<i>N,N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-bis-(3-fenilpropano-1-sulfonamida)
31	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-3-fenilpropano-1-sulfonamida
32	<i>N</i> 2-[(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)sulfonyl]- <i>N</i> 1-fenilglicinamida
33	<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)-2-fenilacetamida
34	<i>N</i> -{[(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)amino]carbonotioil}-2-fenilacetamida
35	6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-1,3-benzotiazol-2-amina
36	6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina
37	<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
38	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(2-morfolin-4-iletil)etanodiamida
39	éster del ácido bencil-[[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilcarbamoil]-metil]-carbámico
40	<i>N</i> 1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> 2-(fenilmetil)glicinamida
41	<i>N</i> 2-acetil- <i>N</i> 1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> 2-(fenilmetil)glicinamida
42	<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
43	éster terc-butílico del ácido bencil-[[6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-ilcarbamoil]-metil]-carbámico
44	<i>N</i> 1-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)- <i>N</i> 2-(fenilmetil)glicinamida
45	<i>N</i> 2-acetil- <i>N</i> 1-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)- <i>N</i> 2-(fenilmetil)glicinamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
46	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)-3-fenilpropanamida
47	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)-4-fenilbutanamida
48	<i>N</i> 1-(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)- <i>N</i> 2-metil- <i>N</i> 2-(fenilmetil)glicinamida
49	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -{2-[4-(metiloxi)fenil]etil}etanodiamida
50	<i>N</i> 1-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N</i> 2-metil- <i>N</i> 2-(fenilmetil)glicinamida
51	4-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il]oxi)-6,7-bis(metiloxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinolinio
52	<i>N</i> -{[(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]amino}fenil)amino]carbonotioil}-2-fenilacetamida
53	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-fenilpropanamida
54	<i>N</i> -{[(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-cloropiridin-3-il)amino]carbonotioil}-2-fenilacetamida
55	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)etanodiamida
56	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)etanodiamida
57	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etanodiamida
58	<i>N'</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N</i> -(2-feniletil)- <i>N</i> -(fenilmetil)sulfamida
59	<i>N</i> 1-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N</i> 2-(trifluoroacetil)glicinamida
60	<i>N</i> -{[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilcarbamoil]-metil}-benzamida
61	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)propanodiamida
62	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[(2 <i>S</i>)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]etanodiamida
63	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-(4-metilfenil)etil]etanodiamida
64	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(2-fenilpropil)etanodiamida
65	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-(4-clorofenil)etil]etanodiamida
66	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N,N'</i> -bis(fenilmetil)sulfamida
67	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N,N'</i> -bis(2-feniletil)sulfamida
68	[(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-cloropiridin-3-il)amino](oxo)acetato de etilo
69	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(2-feniletil)etanodiamida
70	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)propanodiamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
71	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etanodiamida
72	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]etanodiamida
73	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-(feniloxi)etil]etanodiamida
74	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-hidroxi-1-(fenilmetil)etil]urea
75	1-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona
76	<i>N'</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-feniletil)etanodiamida
77	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etanodiamida
78	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]etanodiamida
79	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-cloropiridin-3-il)-3-oxo-4-fenilbutanamida
80	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-cloropiridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida
81	6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-fluoro- <i>N</i> -[2-(feniloxi)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina
82	6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-fluoro- <i>N</i> -(2-piperidin-1-iletil)-1,3-benzotiazol-2-amina
83	6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-fluoro- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-feniletil)-1,3-benzotiazol-2-amina
84	6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-fluoro- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-iletil)-1,3-benzotiazol-2-amina
85	6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-fluoro- <i>N</i> -[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3-benzotiazol-2-amina
86	6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-fluoro- <i>N</i> -{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-1,3-benzotiazol-2-amina
87	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(3-(trifluorometil)fenil]propanodiamida
88	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida
89	<i>N</i> 1-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N</i> 2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]glicinamida
90	<i>N</i> 1-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N</i> 2-(2-feniletil)glicinamida
91	<i>N</i> 1-(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N</i> 2-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]glicinamida
92	éster terc-butílico del ácido bencil-{{5-cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-ilcarbamoil]-metil}-carbámico
93	<i>N</i> 1-(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> 2-(fenilmetil)glicinamida
94	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
95	<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]acetamida
96	<i>N</i> -(3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[1-(metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil)- <i>N'</i> -(2-feniletil)etanodiamida
97	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ilmetil)etanodiamida
98	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil]etanodiamida
99	<i>N</i> 1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> 2-metil- <i>N</i> 2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]glicinamida
100	<i>N</i> 1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> 2-metil- <i>N</i> 2-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}glicinamida
101	<i>N</i> 1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> 2-metil- <i>N</i> 2-(2-feniletil)glicinamida
102	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona
103	<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridazin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)propanodiamida
104	<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(2-clorofenil)propanodiamida
105	<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(3-clorofenil)propanodiamida
106	<i>N</i> 1-(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> 2-metil- <i>N</i> 2-(fenilmetil)glicinamida
107	<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-clorofenil)propanodiamida
108	(2 <i>E</i>)- <i>N</i> -(4-fenil)-2-[(metiloxi)imino]propanamida
109	(2 <i>E</i>)- <i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-2-[(etiloxi)imino]propanamida
110	(2 <i>E</i>)- <i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-2-[[fenilmetil]oxi]imino]propanamida
111	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-1-(fenilmetil)prolinamida
112	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona
113	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona
114	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-4-(fenilmetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina
115	6,7-bis(metiloxi)-4-({4-[4-(fenilmetil)piperazin-1-il]fenil}oxi)quinolina
116	1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-4-(fenilmetil)piperazin-2-ona
117	<i>N</i> 1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N</i> 2-(fenilmetil)alaninamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
118	<i>N</i> 1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N</i> 2-metil- <i>N</i> 2-(fenilmetil)alaninamida
119	<i>N</i> 1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N</i> 2-(fenilmetil)leucinamida
120	<i>N</i> 1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N</i> 2-metil- <i>N</i> 2-(fenilmetil)leucinamida
121	<i>N</i> 1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N</i> 2-(fenilmetil)valinamida
122	4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-ilamino)- <i>N</i> -(3-fenil-propil)-benzamidamida
123	4-bencil-1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-tetrahidro-pirimidin-2-ona
124	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
125	2-(Bencil-metil-amino)- <i>N</i> -[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-3-metil-butiramida (nota: el orden alfabético de los prefijos se ignora cuando se selecciona la cadena principal)
126	<i>N</i> -[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-2-fenoxiimino-propionamida
127	2-Benciloxiimino- <i>N</i> -[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-2-fenil-acetamidamida
128	4-[4-(4-Bencil-piperidin-1-il)-fenoxi]-6,7-dimetoxi-quinolina
129	<i>N</i> -[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]- <i>N'</i> -(2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-oxalamida
130	<i>N</i> -[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]- <i>N'</i> -(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-oxalamida
131	éster terc-butílico del ácido 4-(4-{3-Cloro-5-[2-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-acetilamino]-piridin-2-iloxi}-6-metoxi-quinolin-7-iloximetil)-piperidina-1-carboxílico
132	<i>N</i> -{5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il}- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamidamida
133	<i>N</i> -{5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il}- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamidamida
134	<i>N</i> -{4-[7-(3-Dietilamino-propoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
135	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
136	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
137	<i>N</i> -{4-[7-(2-Dietilamino-etoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
138	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -metil- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
139	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
140	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
141	2-(3,4-Dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)- <i>N</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-acetamida
142	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-2-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida
143	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-morfolin-4-il)-acetamida
144	<i>N</i> -(2-Dimetilamino-2-fenil-etil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
145	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-oxo-2-fenil-etil)-oxalamida
146	<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,2-difluoro- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-malonamida
147	<i>N</i> -Bencil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
148	<i>N</i> -(3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)- <i>N'</i> -[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-oxalamida
149	<i>N</i> -[2-(3-Cloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
150	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida
151	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-piridin-3-il-etil)-oxalamida
152	<i>N</i> -Bencil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
153	<i>N</i> -[2-(2,5-Dimetoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
154	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-oxalamida
155	<i>N</i> -[2-(2-Etoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
156	<i>N</i> -[2-(2,4-Dimetil-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
157	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1 <i>S</i> -fenil-2- <i>p</i> -tolil-etil)-oxalamida
158	<i>N</i> -[2-(4-Cloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
159	ácido <i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalámico
160	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-oxalamida
161	<i>N</i> -[2-(2-Cloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
162	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida
163	<i>N</i> -(1,2-Difenil-etil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
164	<i>N</i> -[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
165	<i>N</i> -[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
166	<i>N</i> -[2-(4-Etil-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
167	<i>N</i> -[2-(4-Etoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
168	<i>N</i> -[2-(4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
169	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-oxalamida
170	<i>N</i> -[2-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
171	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-piridin-2-il-etil)-oxalamida
172	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxil]-fenil}- <i>N'</i> -(2-piridin-4-il-etil)-oxalamida
173	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-oxalamida
174	<i>N</i> -[2-(2-Bromo-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxil-fenil]-oxalamida
175	<i>N</i> -[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
176	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2 <i>R</i> -fenil-propil)-oxalamida
177	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -indan-1-il-oxalamida
178	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -isobutil-oxalamida
179	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-metil-butyl)-oxalamida
180	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2 <i>R</i> -fenil-propil)-oxalamida
181	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-fenil-propil)-oxalamida
182	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -indan-2-il-oxalamida
183	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1 <i>R</i> -fenil-etil)-oxalamida
184	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1 <i>S</i> -fenil-etil)-oxalamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
185	<i>N</i> -[2-(3-Bromo-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
186	<i>N</i> -[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
187	<i>N</i> -[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
188	<i>N</i> -(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
189	<i>N</i> -[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
190	<i>N</i> -[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
191	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2- <i>o</i> -tolil-etil)-oxalamida
192	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2- <i>m</i> -tolil-etil)-oxalamida
193	<i>N</i> -[2-(3-Etoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
194	<i>N</i> -[2-(3,4-Dimetil-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
195	<i>N</i> -[2-(2,5-Dimetil-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
196	<i>N</i> -[2-(3-Cloro-4-propoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
197	<i>N</i> -[2-(4-Butoxi-3-cloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
198	<i>N</i> -[2-(4- <i>terc</i> -Butil-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
199	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-sulfamoil-fenil)-etil]-oxalamida
200	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida
201	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida
202	<i>N</i> -(2,4-Dicloro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
203	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-oxalamida
204	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1- <i>p</i> -tolil-etil)-oxalamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
205	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-oxalamida
206	<i>N</i> -(3-Cloro-4-fluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
207	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida
208	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1-naftalen-2-il-etil)-oxalamida
209	<i>N</i> -(4-Cloro-trifluorometil-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
210	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1-p-tolil-etil)-oxalamida
211	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-oxalamida
212	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-metil-bencil)-oxalamida
213	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-metil-bencil)-oxalamida
214	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-oxalamida
215	<i>N</i> -(3,5-Dicloro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
216	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1R,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-oxalamida
217	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1S,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-oxalamida
218	<i>N</i> -Ciclopentil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
219	<i>N</i> -[1-(4-Bromo-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
220	<i>N</i> -(2-Fluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
221	<i>N</i> -[2-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
222	<i>N</i> -(4-Fluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
223	<i>N</i> -(2,3-Difluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
224	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-fenoxi-etil)-oxalamida
225	<i>N</i> -(2,2-Difenil-etil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
226	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
227	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-fenil-propil)-oxalamida
228	<i>N</i> -[2-(4-Bromo-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
229	<i>N</i> -{4-[7-(1-Etil-piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-morfolin-4-il)-acetamida
230	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-oxalamida
231	<i>N</i> -(3,5-Difluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
232	<i>N</i> -(2-Cloro-5-trifluorometil-bencil)- <i>N'</i> -13-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
233	<i>N</i> -[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]- <i>N'</i> -(2-dimetilamino-2-fenil-etil)-oxalamida
234	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-metoxi-bencil)-oxalamida
235	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-trifluorometil-bencil)-oxalamida
236	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-metoxi-bencil)-oxalamida
237	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-trifluorometil-bencil)-oxalamida
238	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-trifluorometoxi-bencil)-oxalamida
239	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-metoxi-bencil)-oxalamida
240	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-trifluorometil-bencil)-oxalamida
241	<i>N</i> -(3-Cloro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
242	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-trifluorometoxi-bencil)-oxalamida
243	<i>N</i> -(2-Cloro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
244	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-trifluorometoxi-bencil)-oxalamida
245	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-metoxi-bencil)-oxalamida
246	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-trifluorometil-bencil)-oxalamida
247	<i>N</i> -{4-[7-(Azetidín-3-ilmetoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
248	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-azetidín-3-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
249	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-hidroxi-2-fenil-etil)-oxalamida
250	<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]- <i>N'</i> -(2,4-difluoro-fenil)-malonamida
251	<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)- <i>N'</i> -metil-malonamida
252	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1 <i>R</i> -fenil-propil)-oxalamida
253	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1 <i>R</i> -fenil-propil)-oxalamida
254	<i>N</i> -(3,4-Difluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
255	<i>N</i> -(2,6-Difluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
256	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-oxalamida
257	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenil-oxalamida
258	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-fluoro-fenil)-oxalamida
259	<i>N</i> -(4-Cloro-3-fluoro-fenil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
260	<i>N</i> -(3,4-Dimetoxi-fenil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
261	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-metil-butil)-oxalamida
262	<i>N</i> -(3,3-Dimetil-butil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
263	<i>N</i> -[5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il]- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamida
264	<i>N</i> -[5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il]- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamida
265	<i>N</i> -[5-Cloro-6-[7-(3-dietilamino-propoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il]- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamida
266	<i>N</i> -(4-Cloro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
267	<i>N</i> -(3,5-Dimetoxi-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
268	<i>N'</i> -(4-Butil-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
269	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2- <i>p</i> -tolil-etil)-oxalamida
270	<i>N</i> -(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
271	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -pirazin-2-ilmetil-oxalamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
272	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -piridin-2-ilmetil-oxalamida
273	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
274	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
275	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-oxalamida
276	<i>N</i> -[2-(2-Bromo-6-metoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
277	<i>N</i> -[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N</i> -metil-oxalamida
278	<i>N</i> -[2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
279	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-oxalamida
280	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-oxalamida
281	<i>N</i> -(1 <i>S</i> -Bencil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
282	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
283	<i>N</i> -[2-(4-Amino-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
284	2-(4-Bencil-piperidin-1-il)- <i>N</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-acetamida
285	<i>N</i> -[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamida
286	<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]- <i>N'</i> -(3-fluoro-fenil)-malonamida
287	<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]- <i>N'</i> -fenil-malonamida
288	<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-malonamida
289	<i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
290	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -isopropil-oxalamida
291	<i>N</i> -Butil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
292	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-metoxi-etil)-oxalamida
293	<i>N</i> -Ciclopropilmetil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida

Tabla 3b. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
294	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-morfolin-4-il-etil)-oxalamida
295	<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-acetamida
296	<i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N</i> -metil-oxalamida y
	un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos y opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Tabla 3c. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
1	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
2	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
3	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(fenilmetil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
4	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida
5	<i>N</i> -[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi}fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
6	<i>N</i> -[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi}fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
7	<i>N</i> -[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi}fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
8	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(2-1,1-dicarboxamida
9	<i>N</i> -(6-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-2-metilpiridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
10	<i>N</i> -{4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-fluorofenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
11	<i>N</i> -{4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
12	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
13	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
14	<i>N'</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il}oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
15	<i>N</i> -[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi}fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
16	<i>N</i> -[5-cloro-6-{{6-(metiloxi)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi}quinolin-4-il}oxi]piridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

Tabla 3c. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
17	<i>N</i> -[5-cloro-6-({6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)piridin-3-il]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
18	<i>N</i> -[5-cloro-6-({6-(metiloxi)-7-[(fenilmetil)oxi]quinolin-4-il}oxi)piridin-3-il]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
19	<i>N</i> -(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
20	<i>N</i> -(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
21	<i>N</i> -{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
22	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2-metilfenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
23	<i>N'</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-metil-6-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)piridin-3-il]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
24	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
25	<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloro-2-metilpiridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
26	<i>N</i> -[3-fluoro-4-({7-(metiloxi)-6-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
27	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3,5-difluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
28	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2,5-difluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
29	<i>N</i> -[3-fluoro-4-({7-(metiloxi)-6-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
30	<i>N</i> -{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-(2-metil octahidrociclo-penta[c]pirrol-5-ilmetoxi)quinazolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
31	<i>N</i> -{3-fluoro-4-[(7-(metiloxi)-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
32	<i>N</i> -[5-fluoro-2-metil-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
33	<i>N'</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2,3,5-trifluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
34	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
35	<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2-cloro-5-metilfenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

Tabla 3c. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
36	<i>N</i> -(3-fluoro-4-{{6-hidroxi-7-(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
37	<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-metil-4-{{6-(metiloxi)-7-{{3-morfolin-4-ilpropil}oxi}quinolin-4-il}oxi}fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
38	<i>N</i> -[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-{{3-piperazin-1-ilpropil}oxi}quinolin-4-il}oxi}fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
39	<i>N</i> -{3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)propil}oxi}quinolin-4-il}oxi}fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
40	<i>N</i> -{3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-{{1-metilpiperidin-4-il}metil}oxi}quinolin-4-il}oxi}fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
41	<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[4-{{6-(metiloxi)-7-{{3-morfolin-4-ilpropil}oxi}quinolin-4-il}oxi}fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
42	<i>N</i> -(4-{{7-{{3-(dietilamino)propil}oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
43	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-2-cloro-5-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
44	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)-2-(metiltio)quinolin-4-il}oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
45	<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-{{2-metil-6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il}oxi}fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
46	<i>N</i> -(4-{{2-amino-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
47	<i>N</i> -(3-fluoro-4-{{2-(metilamino)-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
48	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-{{3-morfolin-4-ilpropil}oxi}quinolin-4-il}oxi}fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
49	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-{{3-morfolin-4-ilpropil}oxi}quinolin-4-il}oxi}fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
50	<i>N</i> -(4-{{6-{{3-(dietilamino)propil}oxi}-7-(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
51	<i>N</i> -(4-{{6-{{2-(dietilamino)etil}oxi}-7-(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
52	4-(3-{{4-{{2-fluoro-4-{{1-{{4-fluorofenil}amino}carbonil}ciclopropil}carbonil}amino}fenil}oxi}-6-(metiloxi)quinolin-7-il}oxi}propil)piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
53	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-{{3-morfolin-4-ilpropil}oxi}quinazolin-4-il}oxi}fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida

Tabla 3c. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
54	(1R,2R)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
55	N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
56	N-(4-[[7-[[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
57	4-(3-[[4-[(2-fluoro-4-[[[(1R,2R)-1-[[4-fluorofenil]amino]carbonil]-2-metilciclopropil]carbonil]amino}fenil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-7-il]oxi]propil)piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
58	N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)-1-(fenilmetil)azetidina-3,3-dicarboxamida
59	N'-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)azetidina-3,3-dicarboxamida
60	(1R,2S)-N-[3-fluoro-4-[[6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
61	(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-[[6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
62	(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-[[6-(metiloxi)-7-[[3-piperazin-1-ilpropil]oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
63	N-(3-fluoro-4-[[7-[[3-(4-(1-metiletil)piperazin-1-il]propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
64	N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
65	(1R,2R)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
66	(1R,2R)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
67	(1R,2S)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
68	(1R,2S)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
69	N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
70	(1R,2S)-N-[3-fluoro-4-[[6-(metiloxi)-7-[[3-piperazin-1-ilpropil]oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
71	(1R,2R,3S)-N-[3-fluoro-4-[[6-(metiloxi)-7-[[3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida

Tabla 3c. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
72	(1R,2R,3S)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
73	(1R,2R,3S)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[[3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinazolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
74	(1R,2R,3S)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinazolin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
75	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[[3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinazolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
76	(2R,3R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[[3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
77	(2R,3R)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
78	N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
79	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[[3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinazolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
80	(1R,2R,3 S)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
81	N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
82	(1R,2R,3S)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
83	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[[3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
84	N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
85	N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
86	N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
87	N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinazolin-4-il]oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
88	N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[[3-piperazin-1-ilpropil]oxi]quinazolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
89	(2R,3R)-N-[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[[3-morfolin-4-ilpropil]oxi]quinazolin-4-il]oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida

Tabla 3c. Inhibidores de c-MET representativos adicionales	
Entrada	Nombre
90	<i>N</i> -(4-{{7-{{3-(dietilamino)propil}oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
91	<i>N</i> -{3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)propil}oxi}quinolin-4-il}oxi}fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
92	(1R,2R)- <i>N</i> -(4-{{7-{{3-(dietilamino)propil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-il}oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
93	(1R,2R)- <i>N</i> -{3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)propil}oxi}quinazolin-4-il}oxilfenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
94	(2R,3R)- <i>N</i> -(4-{{7-{{2-(dietilamino)etil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-il}oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
95	(2R,3R)- <i>N</i> -(4-{{7-{{3-(dietilamino)propil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-il}oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
96	(1R,2R)- <i>N</i> -[3-fluoro-4-{{6-(metiloxi)-7-{{3-piperazin-1-ilpropil}oxi}quinazolin-4-il}oxi}fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
97	(2R,3R)- <i>N</i> -(4-{{7-{{2-(dietilamino)etil}oxi}-6-(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
98	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -[(4-fluorofenil)metil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
99	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -(2-morfolin-4-iletil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
100	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -[2-(piperidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
101	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
102	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
103	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
104	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida
105	<i>N</i> -[3-(aminometil)fenil]- <i>N'</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
106	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -[3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
107	<i>N</i> -(4-{{6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il}oxi}fenil)- <i>N'</i> -[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
	un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos y opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
1	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-(1-metiletil)octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
2	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-(1-metiletil)octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
3	7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-acetiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)- <i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
4	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
5	(3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-5-([4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-carboxilato de etilo
6	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-(metilsulfonil)octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
7	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-etiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
8	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-(2-metilpropil)octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
9	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>s</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
10	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>s</i> ,6 <i>aS</i>)-2-meti)octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
11	<i>N</i> -(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>s</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
12	<i>N</i> -(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>s</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
13	<i>N</i> -(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>s</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
14	<i>N</i> -(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>s</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
15	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>s</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
16	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-etiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
17	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-(2-metilpropil)octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
18	<i>N</i> -(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-((3 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-hexahidro-1 <i>H</i> -[1,4]oxazino[3,4- <i>c</i>][1,4]oxazin-3-ilmetil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
19	<i>N</i> -(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
20	<i>N</i> -(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
21	<i>N</i> -(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-[[[(3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
22	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
23	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
24	<i>N</i> -(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-[[[(3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
25	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[(hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
26	<i>N</i> -(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
27	<i>N</i> -(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-[[[(3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
28	<i>N</i> -(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
29	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
30	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3R,9aS)-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
31	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[[(3R,8aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
32	<i>N</i> -(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
33	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[[(3S,8aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
34	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
35	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[[(3R,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
36	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
37	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
38	<i>N</i> -(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
39	<i>N</i> -(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
40	<i>N</i> -(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[(3S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolol[2,1-c][1,4]oxazin-3-ilmetil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
41	1,4:3,6-dianhidro-5-({[4-[(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-xilo-hexitol
42	1,4:3,6-dianhidro-5-desoxi-5-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-2-O-metil-D-glucitol
43	1,4:3,6-dianhidro-5-desoxi-5-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-2-O-metil-D-xilo-hexitol
44	1,4:3,6-dianhidro-5-({[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-xilo-hexitol
45	1,4:3,6-dianhidro-5-({[4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-xilo-hexitol
46	1,4:3,6-dianhidro-5-({[4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-5-desoxi-2-O-metil-D-glucitol
47	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-5-O-metil-D-treo-hexitol
48	1,4:3,6-dianhidro-5-desoxi-5-({[4-[(4,5-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-2-O-metil-D-glucitol
49	(3S,9aS)-3-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona
50	(3S,9aR)-3-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona
51	(3S,8aS)-3-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona
52	(3S,8aR)-3-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona
53	(3S,8aS)-3-({[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona
54	(3S,8aS)-3-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-2-metilhexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
55	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-({2-[(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amino]etil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
56	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[8a <i>R</i>]-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,3]tiazolo[4,3- <i>c</i>][1,4]oxazin-6-ilmetil]oxi} quinazolin-4-amina
57	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-{{2-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
58	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
59	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>]-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
60	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
61	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -iditol
62	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metilox)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -iditol
63	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -iditol
64	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -metil-5- <i>O</i> -[6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il]- <i>L</i> -iditol
65	1,4:3,6-dianhidro-5- <i>O</i> -[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -xilo-hexitol
66	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -iditol
67	acetal de etilen glicol de 1,4:3,6-dianhidro-5- <i>O</i> -[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]- <i>L</i> -sorbosa
68	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -iditol
69	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(4,5-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -iditol
70	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -(difluorometil)- <i>L</i> -iditol
71	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -iditol
72	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -iditol
73	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -iditol
74	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -etil- <i>L</i> -iditol
75	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(3-bromo-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -iditol
76	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -iditol
77	1,4:3,6-dianhidro-2- <i>O</i> -[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-desoxi- <i>D</i> -xilo-hexitol

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
78	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-D-glucitol
79	3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-alfa-L-idofuranósido de metilo
80	3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-1,2-O-(1-metiletiliden)-beta-L-xilo-hexofuranosa
81	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-desoxi-5-metiliden-D-xilo-hexitol
82	3,6-anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-O-metil-beta-L-idofuranósido de metilo
83	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(octahidro-2H-quinolizin-3-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina
84	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]quinazolin-7-il]-D-iditol
85	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol
86	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromo-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol
87	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,6-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol
88	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol
89	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-iditol
90	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol
91	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,5-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol
92	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,3-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol
93	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol
94	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol
95	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol
96	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol
97	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-iditol
98	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-iditol

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
99	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-{6-(metiloxi)-4-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]quinazolin-7-il}-D-idoitol
100	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-{6-(metiloxi)-4-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]quinazolin-7-il}-D-idoitol
101	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-{{4-[(4-clorofenil)oxi]-3,5-difluorofenil}amino)-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
102	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
103	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2,3-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
104	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-cloro-5-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
105	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(4,5-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol
106	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-{6-(metiloxi)-4-[(2,3,4-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il}-D-idoitol
107	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-{6-(metiloxi)-4-[(3,4,5-triclorofenil)amino]quinazolin-7-il}-D-idoitol
108	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
109	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
110	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
111	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol
112	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
113	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[(2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol
114	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
115	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[(4-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol
116	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
117	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol
118	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(2,5-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol
119	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol
120	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromo-4,6-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
121	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
122	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
123	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol
124	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
125	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
126	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol
127	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
128	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(2-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
129	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
130	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
131	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
132	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(5-cloro-2-metilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
133	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[(3,5-dimetilfenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol
134	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
135	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[5-cloro-2,4-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
136	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[[4-cloro-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-D-idoitol
137	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-deox-2-fluoro-D-idoitol
138	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
139	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[3-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
140	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il} metil]oxi]quinazolin-4-amina
141	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{5-piperidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil]oxi} quinazolin-4-amina
142	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil]oxi]quinazolin-4-amina
143	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil]oxi]quinazolin-4-amina
144	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(morfolin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina
145	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{5-piperidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil]oxi]quinazolin-4-amina
146	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{2-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
147	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{4-(fenilmetil)morfolin-2-il}metil]oxi]quinazolin-4-amina
148	2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolina-4-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
149	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il}metil]oxi]quinazolin-4-amina
150	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-tiazol-4-il}metil]oxi]quinazolin-4-amina
151	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{4-metilmorfolin-2-il}metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
152	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(1,4-oxazepan-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina
153	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{5-piperidin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil]oxi]quinazolin-4-amina
154	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{5-(1-metilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil]oxi]quinazolin-4-amina
155	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{4-metil-1,4-oxazepan-2-il}metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
156	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{5-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil]oxi]quinazolin-4-amina
157	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{5-(1,1-dimetiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
158	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{2-fenil-1,3-tiazol-4-il}metil]oxi]quinazolin-4-amina
159	7-[(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilmetil)oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
160	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{5-metilisoxazol-3-il}metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
161	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{5-metil-4-fenilisoxazol-3-il}metil]oxi]quinazolin-4-amina
162	7-[(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
163	7-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
164	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-(2-tienil)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina
165	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([1-fenil-1H-pirazol-4-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina
166	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina
167	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina
168	7-([3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
169	7-([6-bromo-2-(metiloxi)naftalen-1-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
170	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([1,3-tiazol-4-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina
171	7-([6-cloropiridin-3-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
172	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([piridin-4-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina
173	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina
174	7-([6-cloro-4H-1,3-benzodioxin-8-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
175	7-([5-cloro-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il]metil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
176	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([1-metil-3-(trifluorometil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina
177	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([3-fenilisoxazol-5-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina
178	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2,4,6-trimetilfenil]metil)oxi]quinazolin-4-amina
179	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([piridin-3-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina
180	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([3-[4-(metiloxi)fenil]isoxazol-5-il]metil)oxi]quinazolin-4-amina
181	N-(3,4-diclorofenil)-7-([5-([2,4-diclorofenil)oxi]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil)oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
182	7-([ciclopropilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
183	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([tetrahidrofuran-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina
184	7-(ciclopentiloxi)-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
185	7-([2-ciclohexiletal)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
186	7-[(ciclohexilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
187	7-[(ciclobutilmetil)oxi]-N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
188	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
189	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
190	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-morfolin-4-ilet)il]oxi]quinazolin-4-amina
191	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-pirrolidin-1-ilet)il]oxi]quinazolin-4-amina
192	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7[[2-piperidin-1-ilet)il]oxi]quinazolin-4-amina
193	2-(2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona
194	6-O-[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-alfa-D-glucopiranosido de metilo
195	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)oxi]quinazolin-4-amina
196	2-[3-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
197	4-[3-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
198	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
199	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(4-(dietilamino)fenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
200	5-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]-1,3-tiazol-4-il]-2-hidroxibenzamida
201	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
202	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
203	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
204	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
205	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-morfolin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
206	N-(3,4-diclorofenil)-7-[[3-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
207	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
208	N-(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilmetil)oxi]quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
209	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
210	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]-1,3-tiazol-2-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
211	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-([fenilmetil]oxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
212	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([4-etilmorfolin-2-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
213	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-piperidin-4-il-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
214	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
215	4-[5-([4-(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
216	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([3-piperazin-1-il-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
217	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([3-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
218	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([5-(1-etilpiperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
219	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([3-(4-etilpiperazin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
220	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
221	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
222	7-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)oxi)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
223	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
224	7-([5-cloro-1-benzotien-3-il]metil)oxi)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
225	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
226	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-[2-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
227	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
228	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
229	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
230	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
231	7-([3,5-dibromofenil]metil)oxi)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
232	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{(2,6-difluorofenil)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
233	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{(3-[[piridin-2-ilsulfonil]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil}oxi]quinazolin-4-amina
234	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil}oxi]quinazolin-4-amina
235	7-[[{4-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-6-il]metil}oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
236	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil}oxi]quinazolin-4-amina
237	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{(5-(1-etilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
238	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{(5-(1-etilpiperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
239	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{(2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
240	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{(4-etil-1,4-oxazepan-2-il)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
241	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{(2-(1-etilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
242	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{(3-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil}oxi]quinazolin-4-amina
243	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{(2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi]quinazolin-4-amina
244	benzoato de [4-[[{4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi} metil]-1,3-tiazol-2-il]metilo
245	[4-[[{4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil]-1,3-tiazol-2-il]metanol
246	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)metil}oxi]quinazolin-4-amina
247	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{(2-[(4S)-1,3-tiazolidin-4-il]-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi]quinazolin-4-amina
248	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{(2-piperidin-2-il-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi]quinazolin-4-amina
249	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{(2-(1-metilpiperidin-2-il)-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi]quinazolin-4-amina
250	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{(2-piperidin-3-il-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi]quinazolin-4-amina
251	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[{(2-(1-metilpiperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi]quinazolin-4-amina
252	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{(2-(1-etilpiperidin-2-il)-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
253	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{(2-(1-etilpiperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
254	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{(3-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
255	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[{(2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]-1,3-tiazol-4-il)metil}oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
256	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[5-etil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
257	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-propil-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
258	7-[[4-(ciclopropilmetil)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
259	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-[2-(metiloxi)etil]-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
260	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(1-metiletil)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
261	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-piperazin-1-il-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
262	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[5-pirrolidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
263	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[5-(1-etilpirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
264	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[3-[(2 <i>S</i>)-1-metilpirrolidin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
265	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-[(2 <i>S</i>)-1-metilpirrolidin-2-il]-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
266	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[2-(4-etilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
267	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[1,4-dimetilpiperazin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
268	7-[[4-ciclopentilmorfolin-2-il]metil]oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
269	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
270	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(3-fenilpropil)morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
271	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-[2-(metiloxi)etil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
272	2-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]propanoato de etilo
273	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-hex-5-en-1-ilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
274	2-[(2-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]etil]oxi]etanol
275	3-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]propanoato de metilo
276	6-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]hexanonitrilo
277	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilmetil)morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
278	4-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]butanonitrilo
279	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-[(4-fluorofenil)metil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
280	5-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]pentanoato de metilo
281	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(4-oct-7-en-1-il)morfolin-2-il}metil}oxi}quinazolin-4-amina
282	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(4-propilmorfolin-2-il)metil}oxi}quinazolin-4-amina
283	6-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi} metil)morfolin-4-il]hexan-1-ol
284	7-{{(4-acetilmorfolin-2-il)metil}oxi}- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
285	7-{{(4-(ciclopropilmetil)morfolin-2-il]metil}oxi)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
286	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(4-prop-2-in-1-il)morfolin-2-il}metil}oxi}quinazolin-4-amina
287	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(4-piridin-4-il)morfolin-2-il}metil}oxi}quinazolin-4-amina
288	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(4-(piridin-2-ilmetil)morfolin-2-il]metil}oxi}quinazolin-4-amina
289	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(4-pent-2-in-1-il)morfolin-2-il}metil}oxi}quinazolin-4-amina
290	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]metil}oxi}quinazolin-4-amina
291	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{(5-(1-metilpirrolidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}oxi}quinazolin-4-amina
292	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-7-{{(4-metilmorfolin-2-il)metil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
293	7-{{(4-butil-1,4-oxazepan-2-il)metil}oxi}- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi) quinazolin-4-amina
294	(3,4-diclorofenil)[7-(metiloxi)-6-{{(4-(2-metilpropil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi}quinazolin-4-amina
295	7-{{(4-acetil-1-etilpiperazin-2-il)metil}oxi}- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
296	(3,4-diclorofenil)(6-(metiloxi)-7-{{(4-pentil-1,4-oxazepan-2-il)metil}oxi} quinazolin-4-amina
297	(3,4-diclorofenil)[6-(metiloxi)-7-{{(4-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi}quinazolin-4-amina
298	(3,4-diclorofenil)[6-(metiloxi)-7-{{(4-(3-tienilmetil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi}quinazolin-4-amina
299	<i>N</i> -[4-cloro-2,5-bis(metiloxi)fenil]-7-{{(4-metilmorfolin-2-il)metil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
300	<i>N</i> -(3-bromo-2-metilfenil)-7-{{(4-metilmorfolin-2-il)metil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
301	7-{{(4-metilmorfolin-2-il)metil}oxi}-6-(metiloxi)- <i>N</i> -(3,4,5-triclorofenil)quinazolin-4-amina
302	<i>N</i> -(3-cloro-2-metilfenil)-7-{{(4-metilmorfolin-2-il)metil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
303	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-{{(4-etanimidoil-1,4-oxazepan-2-il)metil}oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
304	<i>N</i> -(4-bromo-2-fluorofenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
305	<i>N</i> -(5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
306	<i>N</i> -(4-cloro-2-fluorofenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
307	<i>N</i> -(2,4-diclorofenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
308	<i>N</i> -(2,4-dibromofenil)-7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
309	7-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)- <i>N</i> -(2,3,4-triclorofenil)quinazolin-4-amina
310	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[1-etil-4-metilpiperazin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
311	<i>N</i> -ciano-2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolina-4-carboximidamida
312	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
313	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
314	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(2-etilbutil)morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
315	7-[[4-(ciclohexilmetil)morfolin-2-il]metil]oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
316	2-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]etanol
317	7-[[4-(4-but-2-in-1-il)morfolin-2-il]metil]oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
318	7-[[4-(4-ciclobutil)morfolin-2-il]metil]oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
319	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
320	7-[[4-(2-ciclohexiletil)morfolin-2-il]metil]oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
321	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
322	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(pent-4-en-1-il)morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
323	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-[(2R)-2-metilbutil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
324	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(4-fluorobutil)morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
325	3-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]butan-2-ona
326	1-[2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]morfolin-4-il]butan-2-ona
327	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(pentilmorfolin-2-il)metil]oxi]quinazolin-4-amina
328	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(hexilmorfolin-2-il)metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
329	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-heptilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
330	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-octilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina
331	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(2-feniletil)morfolin-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina
332	7-[[4-butilmorfolin-2-il]metil]oxi}- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
333	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-prop-2-en-1-ilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina
334	2-[2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]-1-feniletanona
335	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
336	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([4-(3-metilbut-2-en-1-il)morfolin-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
337	7-[[4-[(2E)-3-bromoprop-2-en-1-il]morfolin-2-il]metil]oxi}- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
338	2-[2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il]acetamida
339	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxil}quinazolin-4-amina
340	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([4-(3-metilbutil)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
341	7-([4-(ciclohexilmetil)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi)-4-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-(metiloxi)quinazolina
342	7-([4-(2-ciclohexiletal)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi)-4-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-(metiloxi)quinazolina
343	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-([4-(2-etilbutil)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
344	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(metilsulfonil)-1,4-oxazepan-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina
345	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(1-metilpiperidin-4-il)morfolin-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina
346	<i>N</i> -(3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
347	<i>N'</i> -ciano-2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)-1,4-oxazepano-4-carboximidamida
348	<i>N</i> -(3-bromo-4-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
349	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[1,4-dietilpiperazin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
350	4-([4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)- <i>N'</i> -cianopiperidina-1-carboximidamida
351	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(metilsulfonil)morfolin-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
352	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-[(fenilmetil)sulfonil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
353	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
354	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(etilsulfonil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
355	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(fenilsulfonil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
356	7-[[4-[(3-cloropropil)sulfonil]morfolin-2-il]metil]oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
357	7-[[4-(butilsulfonil]morfolin-2-il]metil]oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
358	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-[(4-metilfenil)sulfonil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
359	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbonil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
360	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-[(3-(metiloxi)fenil]acetil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
361	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(2-metilpentanoil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
362	7-[[4-[(4-butilfenil)carbonil]morfolin-2-il]metil]oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
363	7-[[4-[(4-clorofenil)acetil]morfolin-2-il]metil]oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
364	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(2-propilpentanoil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
365	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(4-metilpentanoil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
366	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-[(2,5-difluorofenil)carbonil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
367	7-[[4-(ciclopentilcarbonil]morfolin-2-il]metil]oxi]- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
368	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(2-fenilbutanoil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
369	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-[(2,3,6-trifluorofenil)carbonil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
370	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(furan-3-ilcarbonil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
371	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(propanoil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
372	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(hexanoil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
373	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(2-etilhexanoil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
374	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[4-(3-fenilpropanoil]morfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
375	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-(2,2-dimetilpropanoil]morfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
376	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-([4-(naftalen-1-ilcarbonil)morfolin-2-il]metil]oxi)quinazolin-4-amina
377	7-([4-[(2-cloropiridin-3-il)carbonil]morfolin-2-il]metil]oxi)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
378	7-([4-[(6-cloropiridin-3-il)carbonil]morfolin-2-il]metil]oxi)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
379	7-([4-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)morfolin-2-il]metil]oxi)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
380	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-[(1-metiletil]oxi]-7-[(morfolin-2-ilmetil]oxi)quinazolin-4-amina
381	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-[[2-(metiloxi)etil]oxi]-7-[(morfolin-2-ilmetil]oxi)quinazolin-4-amina
382	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(etiloxi)-7-[(morfolin-2-ilmetil]oxi)quinazolin-4-amina
383	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(etiloxi)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi} quinazolin-4-amina
384	<i>N</i> -(4-bromo-2-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
385	<i>N</i> -(4-cloro-3-metilfenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
386	<i>N</i> -ciano-2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)- <i>N</i> -metilmorfolina-4-carboximidamida
387	<i>N</i> -(4-bromo-3-clorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
388	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-[(1-metiletil]oxi]-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina
389	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-[[2-(metiloxi)etil]oxi} quinazolin-4-amina
390	<i>N</i> -(4-bromo-2-clorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
391	7-([4-(4-acetil-1,4-oxazepan-2-il)metil]oxi)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
392	4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-6-ol
393	<i>N</i> -(3-bromo-4-clorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
394	ácido 3-[2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)morfolin-4-il]-3-oxopropanoico
395	4-[2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)morfolin-4-il]-4-oxobutanoato de metilo
396	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-3-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
397	<i>N</i> -(3-bromo-2-clorofenil)-7-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
398	<i>N</i> '-ciano-2-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil)- <i>N</i> -[2-(metiloxi)etil]morfolina-4-carboximidamida

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
399	<i>N</i> -ciano-2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)- <i>N</i> -etilmorfolina-4-carboximidamida
400	[(1E)-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il](piperidin-1-il)metiliden]cianamida
401	[(1E)-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il](pirrolidin-1-il)metiliden]cianamida
402	(1E)-[2-({[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)morfolin-4-il](4-metilpiperazin-1-il)metiliden]cianamida
403	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-{{[6-etil-4,6-dimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
404	<i>N</i> -(4-bromo-3-metilfenil)-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
405	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-{{[6,6-dimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
406	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{[4,6,6-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina
407	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-{{[2-(5,5-dimetilmorfolin-2-il)etil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
408	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{[2-(4,5,5-trimetilmorfolin-2-il)etil]oxi}quinazolin-4-amina
409	2-(2-{{[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}etil}-5,5-dimetimorfolina-4-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
410	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi} quinazolin-4-amina
411	<i>N</i> -(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
412	<i>N</i> -(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
413	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-{{[2-(4,6,6-trimetilmorfolin-2-il)etil]oxi}quinazolin-4-amina
414	<i>N</i> -(4-bromo-2,3-difluorofenil)-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
415	<i>N</i> -(4-bromo-2,5-difluorofenil)-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
416	<i>N</i> -(4-bromo-3,5-difluorofenil)-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
417	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-metilfenil)-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
418	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-({[(2R,5S,6S)-5,6-dimetilmorfolin-2-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
419	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[(2R,5S,6S)-4,5,6-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina
420	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[(2S,5S,6S)-4,5,6-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi}quinazolin-4-amina
421	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-metilfenil)-7-{{[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi}-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
422	<i>N</i> -(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
423	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-[[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
424	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-[[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
425	<i>N</i> -(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-[[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
426	<i>N</i> -(2,3-dicloro-4-metilfenil)-7-[[[4-metilmorfolin-2-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
427	6-([4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)-3,3,4-trimetilmorfolin-2-ona
428	<i>N</i> -(4-bromo-2,3-diclorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
429	<i>N</i> -(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
430	<i>N</i> -(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
431	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
432	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
433	<i>N</i> -(3-cloro-2,4-difluorofenil)-6-(metiloxi)-7-[[[4,5,5-trimetilmorfolin-2-il]metil]oxi]quinazolin-4-amina
434	(6S)-6-([4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)-4-metilpiperazin-2-ona
435	(6S)-6-([4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)-4-metilpiperazin-2-ona
436	(6S)-6-([4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona
437	(6S)-6-([4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi)metil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona
438	<i>N</i> -(4-bromo-3-clorofenil)-7-[[[3a'S,4R,6'S,6a'R]-2,2-dimetiltetrahidroespiro[1,3-dioxolano-4,3'-furo[3,2-b]furan]-6'-il]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
439	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-5-C-[(metiloxi)metil]-L-glucitol
440	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-(metilsulfonil)-L-glucitol
441	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-L-glucitol
442	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-S-metil-5-tio-D-iditol
443	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-morfolin-4-il-D-iditol

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
444	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-D-idoitol
445	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-pirrolidin-1-il-D-idoitol
446	2-O-acetil-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol
447	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol
448	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(metilsulfonil)-D-idoitol
449	2-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-D-idoitol
450	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(dimetilamino)-D-idoitol
451	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(dietilamino)-D-idoitol
452	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-piperidin-1-il-D-idoitol
453	2-(acetilamino)-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-D-idoitol
454	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-5-C-(trifluorometil)-L-glucitol
455	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-[(metilsulfonil)amino]-D-idoitol
456	N-(4-bromo-3-clorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]quinazolin-4-amina
457	N-(4-bromo-3-clorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]quinazolin-4-amina
458	N-(4-bromo-3-clorofenil)-6-(metiloxi)-7-[(3S,4R)-4-(metiloxi)tetrahidrofuran-3-il]oxi]quinazolin-4-amina
459	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-(6-(metiloxi)-4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]quinazolin-7-il)-D-idoitol
460	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-[[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-idoitol
461	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[[2,3-dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol
462	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-[[3,4-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-D-idoitol

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
463	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-C-(trifluorometil)-D-glucitol
464	(3,4-diclorofenil)[6-(metiloxi)-7-({[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,4-oxazepan-2-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina
465	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-2-(1-metiletil)octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
466	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-({[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-2-(1-metiletil)octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
467	7-({[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-2-acetiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)- <i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
468	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-ilmetil]oxi}quinazolin-4-amina
469	(3a <i>R</i> ,5 <i>r</i> ,6a <i>S</i>)-5-[[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]metil]hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-carboxilato de etilo
470	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-2-(metilsulfonyl)octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}ox)quinazolin-4-amina
471	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-2-etiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
472	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-({[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-2-(2-metilpropil)octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)quinazolin-4-amina
473	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
474	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[(3a <i>R</i> ,5 <i>r</i> ,6a <i>S</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
475	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-({[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
476	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-({[(3a <i>R</i> ,5 <i>r</i> ,6a <i>S</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
477	<i>N</i> -(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-({[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
478	<i>N</i> -(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-({[(3a <i>R</i> ,5 <i>r</i> ,6a <i>S</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
479	<i>N</i> -(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[(3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
480	<i>N</i> -(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-7-({[(3a <i>R</i> ,5 <i>r</i> ,6a <i>S</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
481	<i>N</i> -(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
482	<i>N</i> -(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
483	<i>N</i> -(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
484	<i>N</i> -(4-bromo-2,3-diclorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
485	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
486	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
487	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-2-etiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
488	<i>N</i> -(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-2-(2-metilpropil)octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
489	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[(2-[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino)etil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
490	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[(2-[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]etil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
491	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-(((3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
492	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-7-[(3-exo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
493	(3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-5-({[4-[(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metil-oxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
494	(3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-5-({[4-[(3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi}metil)hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1 <i>H</i>)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
495	<i>N</i> -(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-6-(metiloxi)-7-(((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil)oxi)quinazolin-4-amina
496	7-(((3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metil)oxi)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina
497	(3-endo)-3-(2-[[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]oxi]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y
498	7-[(2-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]etil]oxi)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina y
499	1,4:3,6-Dianhidro-5- <i>O</i> -[4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -glucitol

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
500	3,6-Anhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-1,2-O-(1-metiletiliden)-D-idofuranose
501	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-fluoro-L-iditol
502	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-(metilsulfonil)-D-glucitol
503	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-D-glucitol
504	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-S-metil-5-tio-L-iditol
505	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-morfolin-4-il-L-iditol
506	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)-L-iditol
507	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-pirrolidin-1-il-L-iditol
508	2-O-acetil-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-L-iditol
509	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-L-iditol
510	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(metilsulfonil)-L-iditol
511	2-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-L-iditol
512	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(dimetilamino)-L-iditol
513	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-(dietilamino)-L-iditol
514	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-piperidin-1-il-L-iditol
515	2-(acetilamino)-1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-L-iditol
516	1,4:3,6-dianhidro-2-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-5-O-metil-5-C-(trifluorometil)-D-glucitol
517	1,4:3,6-dianhidro-5-O-[4-[(4-bromo-3-clorofenil)amino]-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-desoxi-2-[(metilsulfonil)amino]-L-iditol
518	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-(6-(metiloxi)-4-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]quinazolin-7-il)-L-iditol

Tabla 4. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
519	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-2-fluoro-5-O-[4-([3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-L-iditol
520	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-([2,3-dicloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-L-iditol y
521	1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-5-O-[4-([3,4-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-6-(metiloxi)quinazolin-7-il]-2-fluoro-L-iditol y
un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos y opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
6	
7	
8	
9	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
10	
11	
12	
13	
14	
15	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
16	
17	
18	
19	
20	
21	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
22	
23	
24	
25	
26	
27	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
52	
53	
54	
55	
56	
57	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
174	
175	
176	
177	
178	
179	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
180	
181	
182	
183	
184	
185	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
186	
187	
188	
189	
190	
191	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
199	
200	
201	
202	
203	
204	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
212	
213	
214	
215	
216	
217	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
232	
233	
234	
235	
236	
237	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
238	
239	
240	
241	
242	
243	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
258	
259	
260	
261	
262	
263	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
264	
265	
266	
267	
268	
269	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
270	
271	
272	
273	
274	
275	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
276	
277	
278	
279	
280	
281	

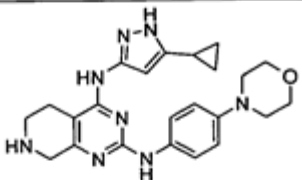
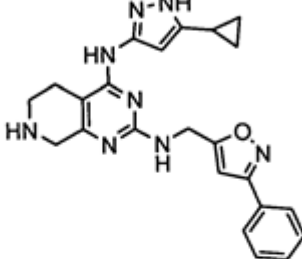
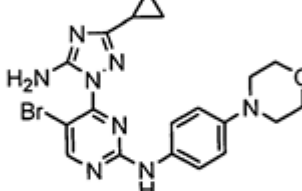
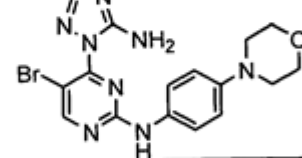
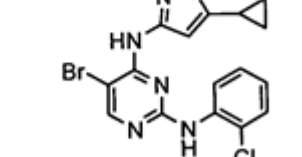
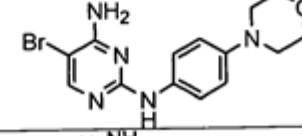
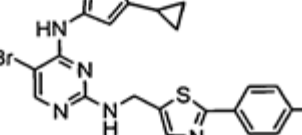
Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	

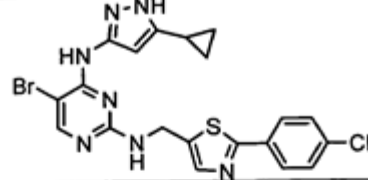
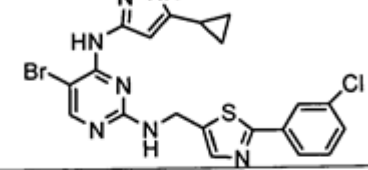
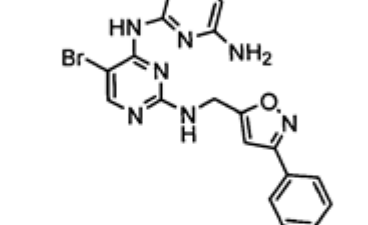
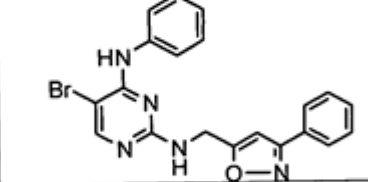
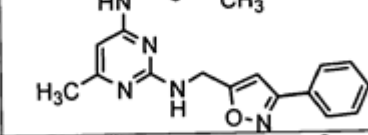
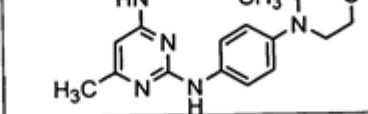
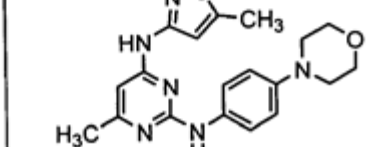
Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	

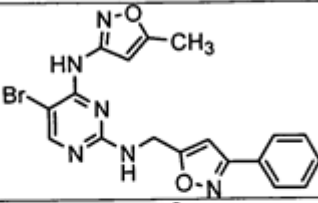
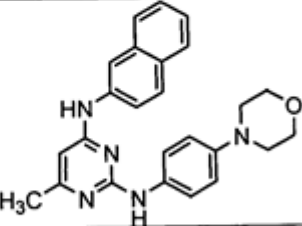
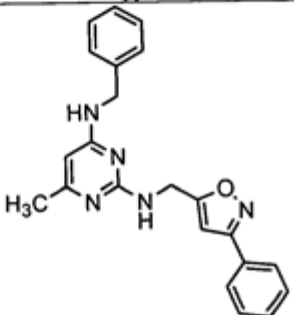
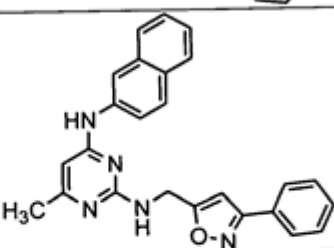
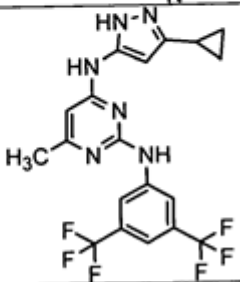
Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
296	
297	
298	
299	
300	

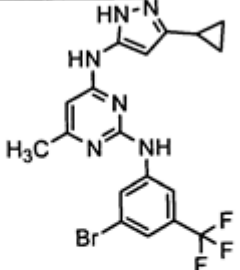
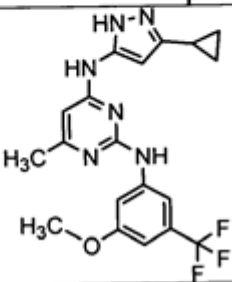
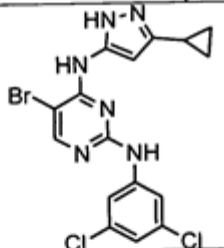
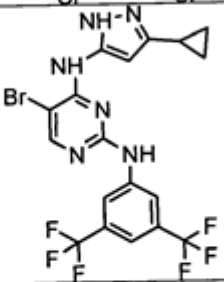
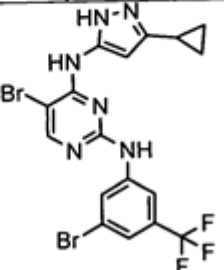
Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
301	
302	
303	
304	
305	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
313	
314	
315	
316	
317	
318	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
326	
327	
328	
329	
330	
331	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
332	
333	
334	
335	
336	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
337	
338	
339	
340	
341	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
342	
343	
344	
345	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
346	
347	
348	
349	
350	

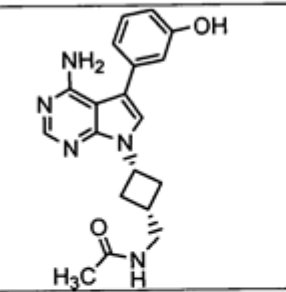
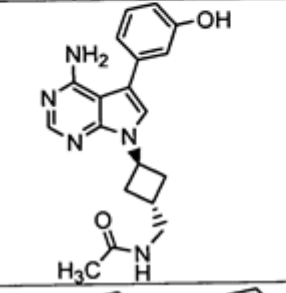
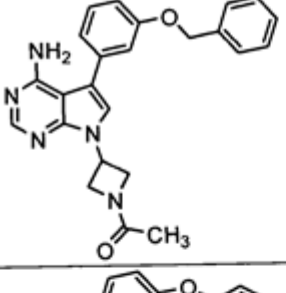
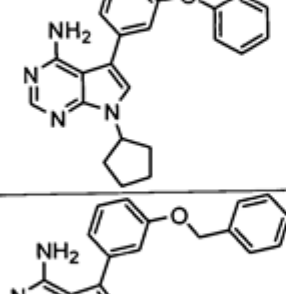
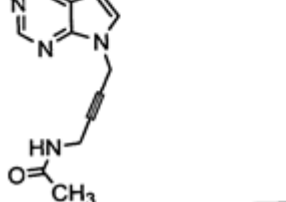
Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
351	
352	
353	
354	
355	

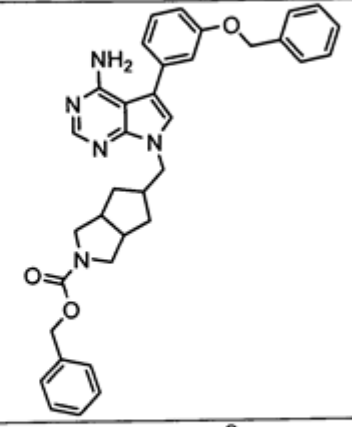
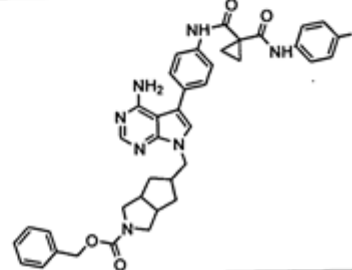
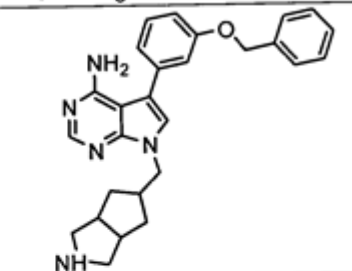
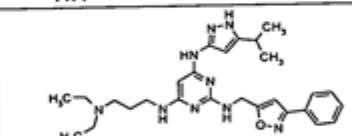
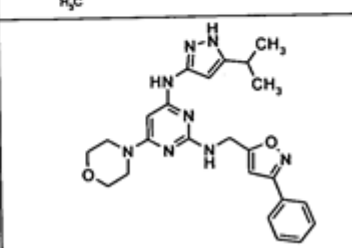
Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
356	
357	
358	
495	
496	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
497	
498	
499	
500	
501	
502	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
503	
504	
505	
506	
507	
508	
509	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
510	
511	
512	
513	
514	
515	
516	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
517	
518	
519	
520	
521	
522	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
523	
524	
525	
526	
527	
528	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
529	
530	
531	
532	
533	
534	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
535	
536	
537	
538	
539	
540	
541	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
542	
543	
544	
545	
546	
547	
548	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
549	
550	
551	
552	
553	
554	
555	
556	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
557	
558	
559	
560	
561	
562	
563	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
564	
565	
566	
567	
568	

Tabla 5a. Inhibidores de IGF-1R representativos	
Entrada	Estructura
569	
570	
571	
572	
	un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos y, opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
1		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ⁶ -[3-(dietilamino)propil]- <i>N</i> ² -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}pirimidina-2,4,6-triamina
2		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ⁶ -[2-(dietilamino)etil]- <i>N</i> ² -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}pirimidina-2,4,6-triamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
3		<i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]- <i>N</i> ⁴ -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-6-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidina-2,4-diamina
4		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-[[2-(dimetilamino)etil]oxil]- <i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]pirimidina-2,4-diamina
5		<i>N</i> ⁴ -[3-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxil]- <i>N</i> ² -[[3-fenilisoxazol-5-il]metil]pirimidina-2,4-diamina
6		<i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxil]pirimidina-2,4-diamina
7		<i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]- <i>N</i> ⁴ -[3-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxil]pirimidina-2,4-diamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
8		<i>N</i> ⁴ -[2-(dietilamino)etil]- <i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]- <i>N</i> ⁶ -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]pirimidina-2,4,6-triamina
9		<i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]- <i>N</i> ⁴ -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]pirimidina-2,4-diamina
10		<i>N</i> ⁴ -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-6-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]- <i>N</i> ² -[[3-fenilisoxazol-5-il]metil]pirimidina-2,4-diamina
11		<i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]- <i>N</i> ⁴ -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-6-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]pirimidina-2,4-diamina
12		<i>N</i> -[5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-6-metil-2-[[3-fenilisoxazol-5-il]metil]oxi]pirimidin-4-amina
13		<i>N</i> ⁴ -[5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-6-metil- <i>N</i> ² -[[4-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]metil]pirimidina-2,4-diamina

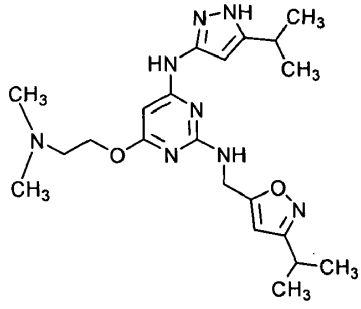
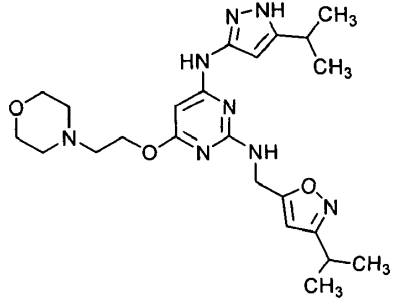
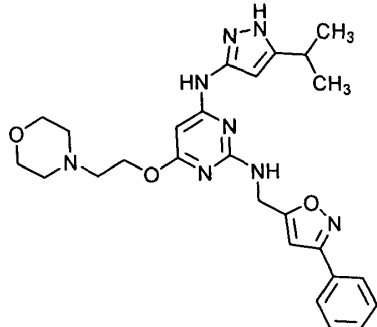
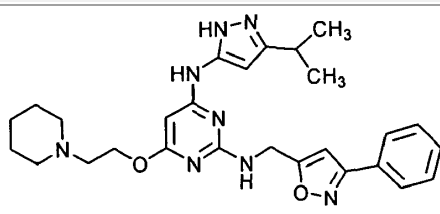
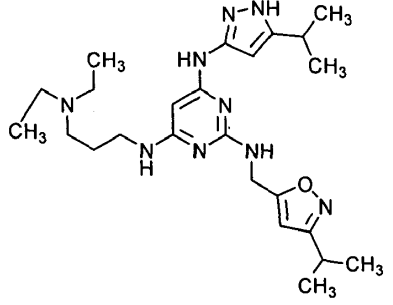
Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
14		6-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]- <i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]- <i>N</i> ⁴ -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]pirimidina-2,4-diamina
15		<i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]- <i>N</i> ⁴ -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-6-[(2-morfolin-4-iletel)oxi]pirimidina-2,4-diamina
16		<i>N</i> ⁴ -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-6-[(2-morfolin-4-iletel)oxi]- <i>N</i> ² -[[3-fenilisoxazol-5-il]metil]pirimidina-2,4-diamina
17		<i>N</i> ⁴ -[3-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il]- <i>N</i> ² -[[3-fenilisoxazol-5-il]metil]-6-[(2-piperidin-1-iletel)oxi]pirimidina-2,4-diamina
18		<i>N</i> ⁴ -[3-(dietilamino)propil]- <i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]- <i>N</i> ⁶ -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]pirimidina-2,4,6-triamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
19	<p>Quiral</p>	N^4 -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-6-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperazin-1-il]- N^2 -[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
20		N^4 -[2-(dietilamino)etil]- N^6 -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]- N^2 -[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4,6-triamina
21		N^4 -[5-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]- N^2 -[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
22		N^4 -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- N^2 -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}-6-[(2-morfolin-4-ilet)oxi]pirimidina-2,4-diamina
23		N^2 -{[3-(1-meti)etil)isoxazol-5-il]metil}- N^4 -[3-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il]-6-[(2-piperidin-1-ilet)oxi]pirimidina-2,4-diamina
24		N^4 -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-[3-(dietilamino)propil]- N^2 -[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
25		N^4 -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- N^2 -([3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil)-6-[(2-piperidin-1-iletíl)oxi]pirimidina-2,4-diamina
26		N^4 -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- N^2 -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}-6-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]pirimidina-2,4-diamina
27		N^2 -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}- N^4 -[3-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il]-6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidina-2,4-diamina
28		N^4 -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-metil- N^2 -{[3-metilisoxazol-5-il]metil}pirimidina-2,4-diamina
29		N^4 -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- N^2 -{[3-metilisoxazol-5-il]metil}-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina
30		N^4 -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- N^2 -{[3-metilisoxazol-5-il]metil}-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
31		N^4 -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- N^2 -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}-6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidina-2,4-diamina
32		N^4 -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- N^2 -{[3-(4-fluorofenil)isoxazol-5-il]metil}-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina
33		N^4 -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- N^2 -{[3-(4-fluorofenil)isoxazol-5-il]metil}-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina
34		N^4 -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- N^2 -{[3-(4-fluorofenil)isoxazol-5-il]metil}-6-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]pirimidina-2,4-diamina
35		N^2 -{[3-(4-fluorofenil)isoxazol-5-il]metil}- N^4 -[3-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il]-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
36		N^2 -[[3-(4-fluorofenil)isoxazol-5-il]metil]- N^4 -[3-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina
37		N^2 -[[3-(4-fluorofenil)isoxazol-5-il]metil]- N^4 -[3-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-il]-6-[(2-morfolin-4-iletil)oxi]pirimidina-2,4-diamina
38		N^4 -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-metil- N^2 -[(3-piridin-3-ilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
39		N^4 -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)- N^2 -[(3-piridin-2-ilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
40		N^4 -(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-morfolin-4-il- N^2 -[(3-piridin-2-ilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina

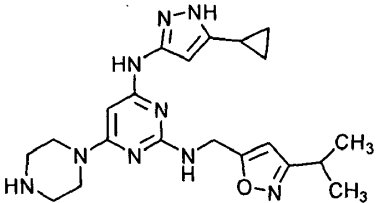
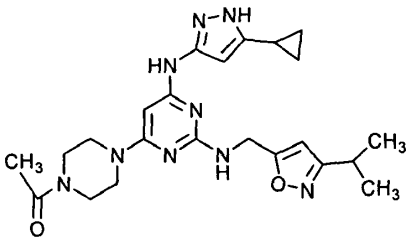
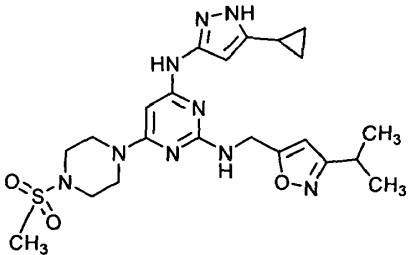
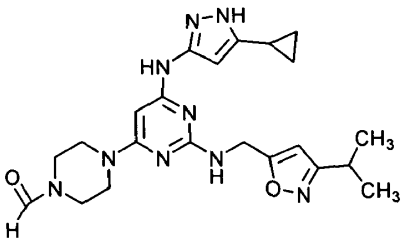
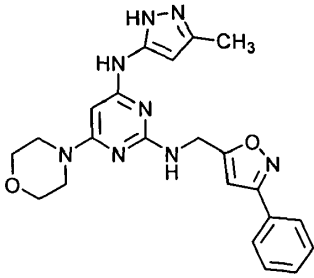
Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
41		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}-6-piperazin-1-ilpirimidina-2,4-diamina
42		6-(4-acetilpiperazin-1-il)- <i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}pirimidina-2,4-diamina
43		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}-6-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]pirimidina-2,4-diamina
44		4-{6-[(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino]-2-([3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil)amino}pirimidin-4-il}piperazina-1-carbaldehído
45		<i>N</i> ⁴ -(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-morfolin-4-il-N-([3-fenilisoxazol-5-il]metil)pirimidina-2,4-diamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
46		6-(4-metilpiperazin-1-il)- <i>N</i> ⁴ -(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ² -[[3-fenilisoxazol-5-il]metil]pirimidina-2,4-diamina
47		<i>N</i> ⁴ -(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-[(2-morfolin-4-iletíl)oxi]- <i>N</i> ² -[[3-fenilisoxazol-5-il]metil]pirimidina-2,4-diamina
48		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-metil- <i>N</i> ² -[[3-piridin-4-ilisoxazol-5-il]metil]pirimidina-2,4-diamina
49		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -[[3-(3,4-difluorofenil)isoxazol-5-il]metil]-6-metilpirimidina-2,4-diamina
50		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -[[3-(2,4-difluorofenil)isoxazol-5-il]metil]-6-metilpirimidina-2,4-diamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
51		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-metil- <i>N</i> ² -[(3-pirazin-2-ilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
52		5-cloro- <i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-morfolin-4-il- <i>N</i> ² -[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
53		5-cloro- <i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)- <i>N</i> ² -[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
54		<i>N</i> ² -[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)- <i>N</i> ⁴ -(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidina-2,4-diamina
55		<i>N</i> ² -[(3-metilisoxazol-5-il)metil]- <i>N</i> ⁴ -(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
56		N^4 -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)- N^2 -[(3-pirimidin-4-ilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
57		N^4 -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- N^2 -[(3-furan-3-ilisoxazol-5-il)metil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina
58		N^4 -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- N^6 -(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)- N^2 -[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4,6-triamina
59		N^4 -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)- N^2 -[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
60		N^4 -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)- N^2 -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}pirimidina-2,4-diamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
61		<i>N</i> ⁴ -biciclo[2.2.1]hept-2-il- <i>N</i> ⁶ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}pirimidina-2,4,6-triamina
62		<i>N</i> ⁴ -biciclo[2.2.1]hept-2-il- <i>N</i> ⁶ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -{[3-metilisoxazol-5-il]metil}pirimidina-2,4,6-triamina
63		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -{[3-metilisoxazol-5-il]metil}-6-[(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-(fenilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidina-2,4-diamina
64		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}-6-[(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-(fenilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidina-2,4-diamina
65		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-morfolin-4-il- <i>N</i> ² -{[3-pirimidin-4-ilisoxazol-5-il]metil}pirimidina-2,4-diamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
66		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]- <i>N</i> ² -[(3-pirimidin-4-ilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
67		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -[[3-(5-fluoropiridin-2-il)isoxazol-5-il]metil]-6-metilpirimidina-2,4-diamina
68		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)- <i>N</i> ² -[[3-(2-tienil)isoxazol-5-il]metil]pirimidina-2,4-diamina
69		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-[[2-(dimetilamino)etil]oxil]- <i>N</i> ² -[(3-piridin-2-ilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
70		<i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)- <i>N</i> ² -[(3-pirimidin-5-ilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
71		<i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-morfolin-4-il- <i>N</i> ² -[(3-pirimidin-5-ilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina

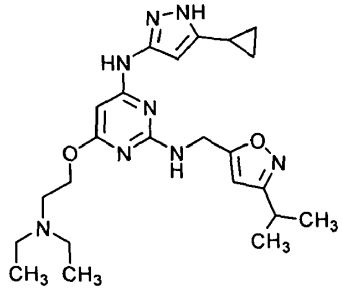
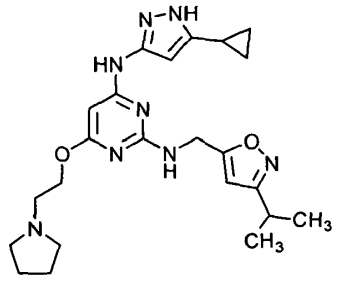
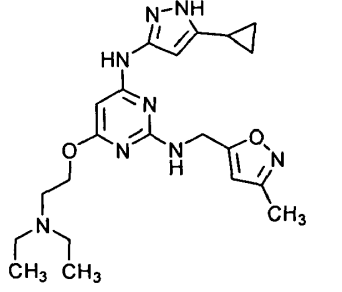
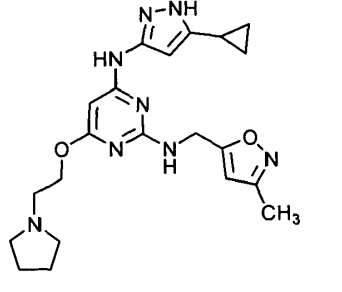
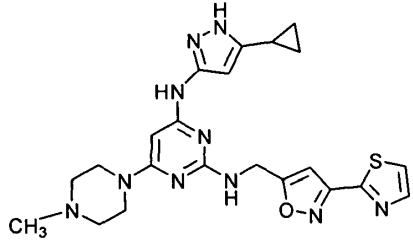
Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
72		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-[[2-(dietilamino)etil]oxi]- <i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]pirimidina-2,4-diamina
73		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -[[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil]-6-[(2-pirrolidin-1-iletil)oxi]pirimidina-2,4-diamina
74		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-[[2-(dietilamino)etil]oxi]- <i>N</i> ² -[[3-metilisoxazol-5-il]metil]pirimidina-2,4-diamina
75		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> ² -[[3-metilisoxazol-5-il]metil]-6-[(2-pirrolidin-1-iletil)oxi]pirimidina-2,4-diamina
76		<i>N</i> ⁴ -(5-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)- <i>N</i> ² -[[3-(1,3-tiazol-2-il)isoxazol-5-il]metil]pirimidina-2,4-diamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
77		N^4 -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-[2-(dimetilamino)etoxi]- N^2 -[(3-metilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
78		6-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]- N^2 -[(3-metilisoxazol-5-il)metil]- N^4 -(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidina-2,4-diamina
79		6-[[2-(dietilamino)etil]oxi]- N^2 -[(3-metilisoxazol-5-il)metil]- N^4 -(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidina-2,4-diamina
80		N^2 -[(3-metilisoxazol-5-il)metil]- N^4 -(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-[(2-pirrolidin-1-iletil)oxi]pirimidina-2,4-diamina
81		N^4 -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-metil- N^2 -[2-(3-fenilisoxazol-5-il)etil]pirimidina-2,4-diamina
82		N^4 -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-metil- N^2 -[1-(3-fenilisoxazol-5-il)etil]pirimidina-2,4-diamina

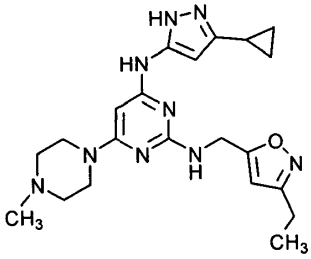
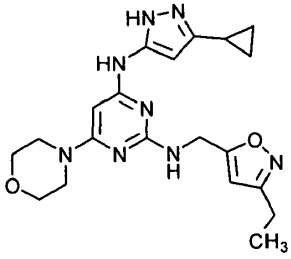
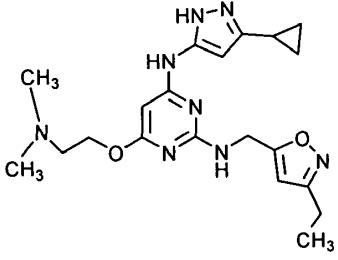
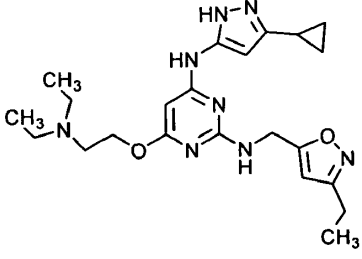
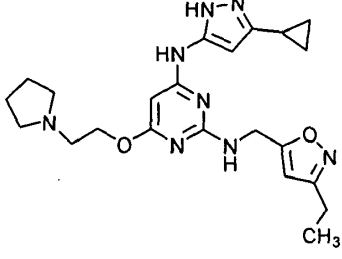
Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
83		<i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ² -[(3-etilisoxazol-5-il)metil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina
84		<i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ² -[(3-etilisoxazol-5-il)metil]-6-morfolin-4-ilpirimidina-2,4-diamina
85		<i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]- <i>N</i> ² -[(3-etilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
86		<i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-[[2-(dietilamino)etil]oxi]- <i>N</i> ² -[(3-etilisoxazol-5-il)metil]pirimidina-2,4-diamina
87		<i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> ² -[(3-etilisoxazol-5-il)metil]-6-[(2-pirrolidin-1-iletil)oxi]pirimidina-2,4-diamina

Tabla 5b. Inhibidores de IGF1R representativos adicionales		
Entrada	Estructura	Nombre
88		<i>N</i> ² -{[3-(2-aminopirimidin-4-il)isoxazol-5-il]metil}- <i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina
89		<i>N</i> ⁴ -(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-6-(4-etilpiperazin-1-il)- <i>N</i> ² -{[3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil}pirimidina-2,4-diamina
90		2-(1-{6-[(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino]-2-([3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil)amino}pirimidin-4-il)piperidin-4-il)etanol
91		2-(4-{6-[(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino]-2-([3-(1-metiletil)isoxazol-5-il]metil)amino}pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanol

un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos y opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
1	6-(2-butil-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
2	6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
3	6-(1-hidroxi-2-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
4	6-(1-hidroxi-2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
5	6-{2-[(4-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6	6-(1-hidroxi-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
7	6-{2-[(3-bromofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
8	6-{2-[(4-bromofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
9	6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(3-fenilpropil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
10	6-{2-[(3,4-diclorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
11	6-{1-hidroxi-2-[(4-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
12	6-{2-[(4-clorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
13	6-[1-hidroxi-2-(1-metiletíl)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
14	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
15	6-{2-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
16	6-(2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
17	6-(2-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
18	6-[2-(3-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
19	6-[2-(4-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
20	6-[2-(3,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
21	6-[1-hidroxi-2-(4-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
22	3-(2-[[3,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-3-(metiloxi)-2-(fenil)metil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
23	3-(2-[[3,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2-(1-metiletíl)-3-(metiloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
24	3-(2-[[3,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
25	3-(2-[[3,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-3-hidroxi-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
26	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
27	3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-3-hidroxi-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
28	5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carboxamida
29	3-hidroxi-3-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
30	7-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-3,4-dihidroquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-ona
31	7-[2-(3-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-3,4-dihidroquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-ona
32	4-[[1-hidroxi-3-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]metil]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
33	6-(1-hidroxi-2-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
34	6-{2-[(3-clorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
35	6-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
36	6-{2-[(3-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
37	6-{2-[(2-bromofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
38	6-{2-[(3-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
39	6-[2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
40	6-[1-hidroxi-2-(3-yodofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
41	6-[2-(3-bromofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
42	6-[1-hidroxi-2-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
43	6-{1-hidroxi-2-[3-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
44	6-[1-hidroxi-2-(3-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
45	3-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
46	[6-(1-hidroxi-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
47	6-[2-(2-aminofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
48	6-[[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbonil]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
49	6-[[2-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)fenil]carbonil]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
50	6-(1-hidroxi-3-oxo-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
51	6-{2-[[5-bromo-2-fluorofenil]metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
52	6-{1-hidroxi-2-[(3-nitrofenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
53	6-(1-hidroxi-3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
54	6-(2-[[2,3-bis(metiloxi)fenil]metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
55	6-{1-hidroxi-2-[(3-yodofenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
56	6-[1-hidroxi-3-oxo-2-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
57	6-(1-hidroxi-2-[[2-(metiltio)fenil]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
58	6-[2-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
59	6-{1-hidroxi-2-[3-(1-metiletil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
60	6-(1-hidroxi-3-oxo-2-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
61	6-{1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
62	3-[1-hidroxi-3-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]bencenosulfonamida
63	6-{2-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
64	6-{2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
65	3-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -indol-6-il)-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
66	6-[2-(3-fluoro-5-yodofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
67	6-[2-(3-aminofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
68	6-[2-(3,5-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
69	6-{1-hidroxi-2-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
70	3-[1-hidroxi-3-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]benzoato de etilo
71	3-[1-hidroxi-3-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]benzonitrilo
72	6-[2-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
73	6-[2-(3-amino-5-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
74	6-[2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
75	6-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
76	6-[2-(3-etilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
77	6-[2-(3-etilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
78	6-[1-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
79	6-{1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(feniloxi)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
80	6-(1-hidroxi-3-oxo-2-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
81	3-[1-hidroxi-3-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]benzamida
82	6-{1-hidroxi-2-[3-(hidroximetil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
83	6-[2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
84	3-hidroxi-3-[2-(metilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
85	6-(2-bifenil-3-il-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
86	6-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
87	6-[2-(3,5-diclorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
88	6-(1-hidroxi-3-oxo-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
89	6-[2-(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
90	6-[1-hidroxi-2-(2-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
91	<i>N</i> -metil-2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]- <i>N</i> -fenilbenzamida
92	{5-[1-(etiloxi)-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
93	2-[(2-[[metiloxi]carbonil]amino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]carbonil]benzoato de fenilmetilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
94	3-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -indazol-5-il)-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
95	3-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
96	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de etilo
97	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-metilpropilo
98	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(2-tienilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
99	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
100	3-[2-amino-1-(1,1-dimetiletíl)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-3-hidroxi-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
101	3-(2-amino-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-3-hidroxi-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
102	[5-(1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
103	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 3-(metiloxi)butilo
104	(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>R</i>)-1-feniletíl]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
105	(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
106	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(metiloxi)etilo
107	{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
108	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de prop-2-in-1-ilo
109	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de but-2-in-1-ilo
110	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 1-metiletilo
111	{5-[2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
112	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
113	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
114	(6-{2-[(3-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
115	{5-[1-hidroxi-2-(3-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
116	[5-(1-hidroxi-2-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
117	[5-(1-hidroxi-2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
118	[5-(1-hidroxi-2-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
119	(6-{2-[(4-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
120	(6-{2-[(3-bromofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
121	(5-{1-hidroxi-2-[(3-yodofenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
122	(5-{2-[(3-clorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
123	(5-{2-[(2-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
124	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
125	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de fenilmetilo
126	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-fluoroetilo
127	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de propilo
128	(5-{1-hidroxi-2-[4-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
129	(5-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindo1-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
130	(5-{2-[(2-bromofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
131	(5-{1-hidroxi-2-[(3-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
132	(5-{1-hidroxi-2-[(4-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
133	(5-{1-hidroxi-2-[(2-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
134	{5-[2-(3-bromofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
135	{5-[2-(3-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
136	{5-[2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
137	(5-{1-hidroxi-2-[3-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
138	{5-[2-(4-bromofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
139	{5-[2-(4-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
140	{5-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
141	{5-[2-(3,5-dimetilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
142	{5-[2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
143	{5-[2-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
144	{5-[1-hidroxi-2-(2-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
145	(5-{1-hidroxi-2-[2-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
146	{5-[1-hidroxi-2-(4-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
147	(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
148	(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de but-2-in-1-ilo
149	<i>N</i> -etil- <i>N</i> '-{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}urea
150	(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de fenilmetilo
151	{6-[2-(3-amino-5-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
152	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de piperidin-4-ilmetilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
153	{5-[2-(ciclopropilmetil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
154	{5-[2-(2,2-dimetilpropil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
155	{5-[2-(3,5-diclorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
156	{5-[2-(3,5-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
157	<i>N</i> -etil- <i>N'</i> -(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)urea
158	<i>N'</i> -(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)- <i>N,N</i> -dimetilurea
159	{5-[2-(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
160	{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo
161	{5-[2-(ciclohexilmetil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
162	{5-[1-hidroxi-2-(2-metilpropil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
163	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
164	{5-[2-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
165	(5-[2-[1-(3,5-difluorofenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
166	(5-[2-[1-(3-fluorofenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
167	[5-(2-ciclohexil-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
168	{5-[2-(2,5-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
169	<i>N</i> -(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)- <i>N</i> -(fenilmetil)urea
170	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de piperidin-4-ilo
171	<i>N</i> -(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)- <i>N</i> -metilurea

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
172	(5-{2-[1-(2-fluorofenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
173	(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[1-(2-tienil)etil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
174	(5-{2-[1-(3-clorofenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
175	(5-{1-hidroxi-2-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
176	<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}propanamida
177	{5-[2-(3,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
178	{5-[2-(3-etilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
179	{5-[2-(3-etinilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
180	{5-[2-(4-cloro-3-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
181	[5-(1-hidroxi-3-oxo-2-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
182	(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>R</i>)-1-fenilpropil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
183	[5-(1-hidroxi-3-oxo-2-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
184	{5-[2-(2,3-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
185	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de ciclohexilo
186	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de tetrahidrofuran-2-ilmetilo
187	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de ciclopropilmetilo
188	<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}morfolina-4-carboxamida
189	{5-[2-(ciclopentilmetil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
190	{5-[2-(2,3-dimetilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
191	{5-[2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
192	(2 <i>S</i>)-ciclohexil[1-hidroxi-1-(2-[(metiloxi)carbonil]amino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-3-oxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]etanoato de metilo
193	{5-[2-(2,6-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
194	{5-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
195	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de but-3-en-1-ilo
196	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo
197	{5-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
198	(5-[2-[1-(5-cloro-2-metilfenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
199	(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>S</i>)-1-fenilpropil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
200	(5-[2-[1-(3-cloro-2-metilfenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
201	(5-[1-hidroxi-2-[1-(5-metil-2-tienil)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
202	(5-[2-[1-(5-cloro-2-tienil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
203	{5-[1-hidroxi-2-(3-yodofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
204	(5-[1-hidroxi-2-[3-(1-metiletil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
205	{5-[2-(furan-2-ilmetil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
206	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(3-tienilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
207	{5-[2-(ciclobutilmetil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
208	3,3,3-trifluoro-2-hidroxi- <i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]-2-(trifluorometil)propanamida
209	(5-{1-hidroxi-2-[1-(4-metil-2-tienil)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
210	(5-{2-[1-(4-bromo-2-tienil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
211	{5-[1-hidroxi-2-(3-[[2-(metiloxi)etil]oxi]fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
212	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de tetrahidrofuran-3-ilmetilo
213	<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}piperidina-1-carboxamida
214	{5-[2-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
215	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,3-dihidroxipropilo
216	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
217	(5-{2-[3-(aminocarbonil)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
218	4,4,4-trifluoro-3-hidroxi- <i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]-3-(trifluorometil)butanamida
219	(5-{1-hidroxi-2-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
220	(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(feniloxi)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
221	[5-(1-hidroxi-3-oxo-2-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
222	[5-(2-bifenil-3-il-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
223	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,2-dimetil-3-[(fenilmetil)oxi]propilo
224	{5-[2-(<i>-</i> cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
225	{5-[2-(3-cianofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
226	{5-[2-(3-etinil-4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
227	{5-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
228	{6-[2-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
229	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de [(4 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metilo
230	{5-[2-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
231	(5-[2-[3-(acetilamino)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
232	(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(fenilmetil)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
233	(5-[2-[1-(4-cloro-2-tienil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
234	(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(fenilcarbonil)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
235	[5-(2-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
236	(5-[2-[3-(aminosulfonil)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
237	{5-[2-(3-acetilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
238	{5-[2-(3-etil-4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
239	{5-[2-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
240	<i>N</i> -{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-2-metilpropanamida
241	(5-[2-[1-(3-cloro-2-tienil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
242	[5-(1-hidroxi-3-oxo-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
243	(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(fenilamino)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
244	{5-[2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
245	{5-[2-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
246	{5-[2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
247	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,2-dimetil-3-(metiloxi)propilo
248	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo
249	(5-[2-[1-(5-bromo-2-tienil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
250	{5-[2-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
251	{5-[2-(3-bromo-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
252	{5-[2-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
253	<i>N</i> -{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}pent-4-inamida
254	(6-[1-metil-3-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
255	[5-(1-hidroxi-3-oxo-2-{3-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
256	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(3-piperidin-4-ilfenil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
257	{5-[2-(3-etenilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
258	(5-[2-[3-(dimetilamino)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
259	2,2-difluoro- <i>N</i> -{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}ciclopropanocarboxamida
260	<i>N</i> -etil- <i>N'</i> -{6-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}urea
261	{5-[2-(3-aminofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
262	<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-[(fenilmetil)oxi]butanamida

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
263	<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-piperidin-1-ilbutanamida
264	<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)butanamida
265	<i>N</i> -{6-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}butanamida
266	{6-[2-(3-bromofenil)-5,6-dicloro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
267	[5-(1-hidroxi-2-{3-[metil(fenil)amino]fenil}-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
268	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
269	{5-[(2-[(fenilamino)carbonil]amino)fenil]carbonil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
270	(5-[(2-[(fenilmetil)oxi]carbonil]amino)fenil]carbonil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
271	[5-[(2-[(2-fenilhidrazino)carbonil]fenil]carbonil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
272	{5-[(2-[(feniloxi)amino]carbonil]fenil]carbonil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
273	{5-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de but-2-in-1-ilo
274	<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-3-piperidin-1-ilpropanamida
275	<i>N</i> -{6-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}propanamida
276	<i>N</i> -(4-fluorofenil)-2-[[2-(pent-4-inoilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]carbonil]benzamida
277	4-(dietilamino)- <i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}butanamida
278	<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-pirrolidin-1-ilbutanamida
279	{6-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 3-piperidin-1-ilpropilo
280	{6-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo
281	{5-[2-(3-bromofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
282	{5-[2-(3-etinil-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
283	{5-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-piperidin-1-iletilo
284	{5-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
285	{5-[2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
286	<i>N</i> -{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-2,2-dimetil-3-piperidin-1-ilpropanamida
287	<i>N</i> -{5-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-piperidin-1-ilbutanamida
288	<i>N</i> -{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-piperidin-1-ilbutanamida
289	[6-({2-[(fenilcarbonil)amino]fenil}carbonil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
290	{5-[1-hidroxi-2-(3-morfolin-4-ilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
291	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(dimetilamino)etilo
292	{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(dietilamino)etilo
293	{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-piperidin-1-iletilo
294	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 3-piperidin-1-ilpropilo
295	{6-[2-(3-bromofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-piperidin-1-iletilo
296	{6-[2-(3-bromofenil)-4,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
297	{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-[metil(fenilmetil)amino]etilo
298	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il }carbamato de metilo
299	{5-[2-(5-cloro-2,3-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
300	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(pirrolidin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
301	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(pirrolidin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
302	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de (1-metilpiperidin-2-il)metilo
303	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de [(2 <i>S</i>)-1-metilpirrolidin-2-il]metilo
304	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de octahidro-2 <i>H</i> -quinolizin-1-ilmetilo
305	{5-[2-(5-bromo-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
306	5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -bencimidazol-2-ona
307	{5-[2-(3-bromo-2,5-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
308	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo
309	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de (1-metilpiperidin-3-il)metilo
310	(5-[2-(5-cloro-2-(metiloxi)fenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
311	[5-(2-{3-[ciclohexil(metil)amino]fenil}-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
312	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo
313	{6-[1-(3-bromofenil)-5-oxopirrolidin-2-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
314	{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo
315	4-(((5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}amino)carbonil)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
316	{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo
317	{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo
318	((6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}amino)(oxo)acetato de metilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
319	<i>N</i> -(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(feniloxi)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-4-piperidin-1-ilbutanamida
320	{6-[2-(3-bromofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
321	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 4-(dietilamino)but-2-in-1-ilo
322	{5-[2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
323	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo
324	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo
325	{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo
326	1-acetil- <i>N</i> {5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}piperidina-4-carboxamida
327	<i>N</i> {5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}ciclobutanocarboxamida
328	[5-(2-{3-[etil(fenil)amino]fenil}-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
329	<i>N</i> {6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-2,2-difluorociclopropanocarboxamida
330	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de ciclobutilo
331	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,2-difluoroetilo
332	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(piridin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
333	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 1-metiletilo
334	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de ciclopropilmetilo
335	<i>N</i> {5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}ciclopropanocarboxamida
336	{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(metiloxi)etilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
337	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de tetrahidrofuran-2-ilmetilo
338	<i>N</i> -{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-2-(2-tienil)acetamida
339	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)4,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
340	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de etilo
341	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-fluoroetilo
342	(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[2-(feniloxi)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
343	<i>N</i> -{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}- <i>N,N</i> -dietilpentanodiamida
344	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de ciclobutilmetilo
345	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo
346	(5-[2-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
347	{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
348	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(fenilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
349	{6-[4,7-dicloro-2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
350	2-[(2-[(etilo)carbonil]amino)-1,3-benzoxazol-5-il]carbonil]benzoato de fenilmetilo
351	{5-[2-(5-cloro-3-etinil-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
352	{5-[2-(5-etinil-2,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
353	{5-[2-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
354	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
355	{5-[2-(3-etinil-2-fluorofenil)-4,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
356	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(1,3-tiazol-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
357	{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-il]-1,3-benzoxazol-2-il}carbamato de etilo
358	{5-[2-(5-cloro-3-yodo-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
359	{5-[2-(3-etil-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
360	{5-[2-(5-etinil-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
361	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(pirazin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
362	{5-[2-(2-fluoro-3-yodofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
363	{6-[2-(5-etinil-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
364	2-(3-etinil-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
365	{5-[2-(2,5-dimetilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
366	{5-[2-(3-etenil-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
367	(6-[2-[2-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
368	(5-{1-hidroxi-2-[2-metil-5-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
369	{5-[2-(3-etinil-2-fluorofenil)-7-fluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
370	{5-[2-(2-fluoro-3-prop-1-in-1-ilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
371	{5-[2-(5-cloro-2-metilfenil)-7-fluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
372	{5-[2-(3-etinil-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
373	3-hidroxi-2-[3-(metiloxi)fenil]-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
374	3-hidroxi-2-(3-metilfenil)-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
375	2-(5-cloro-2-metilfenil)-3-hidroxi-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
376	{6-[2-(5-cloro-2-metilfenil)-4,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
377	{5-[2-(3-etinil-2-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
378	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-{2-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il}-3-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
379	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,7-difluoro-3-hidroxi-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
380	{5-[2-(2-fluoro-5-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
381	(5-[2-[2-fluoro-5-(metiloxi)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
382	(5-{1-hidroxi-2-[5-metil-2-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
383	{5-[2-(3-etinil-5-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
384	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-{2-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il}-3-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
385	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
386	3-(2-[[4,6-bis(metiloxi)pirimidin-2-il]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
387	2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-(2-[[4-metil-6-(metiloxi)pirimidin-2-il]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
388	3-hidroxi-2-(3-metilfenil)-3-[2-(pirazin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
389	2-(5-cloro-2-metilfenil)-3-hidroxi-3-[2-(pirazin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
390	{6-[2-(2-fluoro-3-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
391	3-hidroxi-2-[3-(metiloxi)fenil]-3-[2-(pirazin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
392	{6-[(2-((2-tienilmetil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
393	{6-[(2-((3-metilfenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
394	{6-[(2-((3-bromofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
395	{6-[(2-((3-clorofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
396	{6-[(2-((3-fluorofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
397	{6-[(2-((3-(metiloxi)fenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
398	{6-[(2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
399	{6-[(2-((3-etilfenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
400	{6-[(2-((3-etinilfenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
401	{6-[(2-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
402	{6-[(2-((5-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
403	{6-[(2-((3-yodofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
404	{6-[(2-((3-(1-metiletil)fenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
405	{6-[(2-((3-tienilmetil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
406	{6-[(2-((3-bromo-4-fluorofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
407	{6-[(2-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
408	{6-[(2-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
409	{6-[(2-((5-bromo-2-fluorofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
410	{6-[(2-((5-bromo-2,4-difluorofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
411	{6-[(2-((5-cloro-2,4-difluorofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
412	{6-[(2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
413	{6-[(2-((3-etenilfenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
414	{6-[(2-((3-etinil-2-fluorofenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
415	{6-[(2-((5-cloro-2-metilfenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
416	{6-[(2-((5-bromo-2-metilfenil)amino)carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

Tabla 6. Inhibidores de Raf representativos	
Entrada	Nombre
417	{6-[(2-[(2-fluoro-3-yodofenil)amino]carbonil)fenil]carbonil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
418	{6-[(2-[(3-etenil-2-fluorofenil)amino]carbonil)fenil]carbonil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
419	{6-[(2-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenil]carbonil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo y
	un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos y opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Tabla 7. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos

Tabla 7. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
1	(3 <i>Z</i>)-3-[[5-(metiloxi)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il](fenil)metiliden]-5-[[1-(fenilmetil)pirrolidin-3-il]amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
2	(3 <i>Z</i>)-5-[(1-etilpiperidin-3-il)amino]-3-[[5-(metiloxi)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il](fenil)metiliden]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
3	(3 <i>Z</i>)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[[5-(metiloxi)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il](fenil)metiliden]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
4	(3 <i>Z</i>)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[1 <i>H</i> -imidazol-2-il(fenil)metiliden]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
5	(3 <i>Z</i>)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[[5-(metiloxi)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il][4-(metiloxi)fenil]metiliden]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
6	(3 <i>Z</i>)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[[5-(metiloxi)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il](4-metilfenil)metiliden]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
7	(3 <i>Z</i>)-3-[1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il(4-nitrofenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
8	(3 <i>Z</i>)-3-[1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il[4-(metiloxi)fenil]metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
9	(3 <i>Z</i>)-3-[1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il(fenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
10	(3 <i>Z</i>)-3-[[5-(metiloxi)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il](fenil)metiliden]-5-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
11	(3 <i>Z</i>)-3-[(4-aminofenil)(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
12	(3 <i>Z</i>)-3-[1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il(4-metilfenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
13	(3 <i>Z</i>)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[1 <i>H</i> -imidazol-2-il(4-metilfenil)metiliden]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona

Tabla 7. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
14	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-3-[[5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-2-il](fenil)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
15	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-{1H-imidazol-2-il[4-(metiloxi)fenil]metiliden}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
16	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(4-fluorofenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
17	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3,5-difluorofenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
18	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3-fluorofenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
19	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3-nitrofenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
20	3-((Z)-1H-bencimidazol-2-il{5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden}metil) benzonitrilo
21	(3Z)-3-[(3-aminofenil)(1H-bencimidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
22	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(fenil)metiliden]-5-(piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
23	3-((Z)-1H-bencimidazol-2-il{5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden}metil) bencenocarboximidamida
24	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(fenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
25	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(fenil)metiliden]-5-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
26	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il[3-(metiloxi)fenil]metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
27	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3-clorofenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
28	2-(2-{2-[(Z)-{5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden}(fenil)metil]-1H-imidazol-4-il}etil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona
29	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(fenil)metiliden]-5-({1-[2-(dimetilamino)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
30	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(fenil)metiliden]-5-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
31	(3Z)-5-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilamino)-3-[1H-bencimidazol-2-il(fenil)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Tabla 7. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
32	(3Z)-3-{1H-bencimidazol-2-il[3-(metiloxi)fenil]metiliden}-5-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
33	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3,5-difluorofenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
34	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(fenil)metiliden]-5-[(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
35	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3-clorofenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
36	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3,5-difluorofenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}oxi)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
37	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3-clorofenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}oxi)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
38	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3-clorofenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
39	(3Z)-3-{1H-bencimidazol-2-il[3-(metiloxi)fenil]metiliden}-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
40	(3Z)-3-[(3-clorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
41	(3Z)-3-[(3-fluorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
42	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3,5-difluorofenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
43	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3-clorofenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)(metil)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
44	(3Z)-3-[(3-clorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
45	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(4-clorofenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
46	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3-fluorofenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
47	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(4-fluorofenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
48	(3Z)-3-[(3-clorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
49	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[(3-fluorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
50	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(3-fluoro-4-metilfenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Tabla 7. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
51	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[(3-fluorofenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
52	(3Z)-3-[1H-bencimidazol-2-il(4-fluoro-3-metilfenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
53	(3Z)-3-[(3-cloro-4-fluorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
54	(3Z)-3-[(3,4-difluorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
55	(3Z)-3-[(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)(fenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
56	(3Z)-3-[(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)(3,5-difluorofenil)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
57	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[(3-fluoro-4-metilfenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
58	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[(4-fluorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
59	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[1H-imidazol-2-il(4-propilfenil)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
60	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[1H-imidazol-2-il[4-(trifluorometil)fenil]metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
61	(3E)-3-[(3,5-difluorofenil)(5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
62	(3Z)-3-[(3,5-difluorofenil)(5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
63	(3Z)-3-[(3-fluoro-4-metilfenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
64	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[(4-metil-1H-imidazol-2-il)(4-metilfenil)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
65	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil](1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
66	(3Z)-3-[(4-clorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
67	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[(3-fluoro-4-metilfenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
68	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[1H-imidazol-2-il[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Tabla 7. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
69	(3Z)-3-[1 <i>H</i> -imidazol-2-il(4-metilfenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
70	(3Z)-3-[(3-fluorofenil)(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
71	(3Z)-3-[1 <i>H</i> -imidazol-2-il[4-(trifluorometil)fenil]metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
72	(3Z)-3-[(5-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)(fenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
73	(3Z)-3-[(3,5-difluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
74	(3Z)-3-[(3,5-difluorofenil)(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
75	(3Z)-3-[(3,5-difluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
76	(3Z)-3-[(3,5-difluorofenil)(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
77	(3Z)-3-[(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)(4-metilfenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
78	(3Z)-3-[(4-fluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
79	(3Z)-3-[(3,4-difluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
80	(3Z)-3-[(3-cloro-4-fluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
81	(3Z)-3-[(3-fluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-(piperidin-4-ilamino)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
82	(3Z)-3-[(3-fluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-[[1-(2-piperidin-1-iletíl)piperidin-4-il]amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
83	(3Z)-3-[(3-fluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-[[1-(2-morfolin-4-iletíl)piperidin-4-il]amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
84	(3Z)-5-({1-[2-(dietilamino)etil]piperidin-4-il}amino)-3-((3-fluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
85	(3Z)-3-[(3-fluorofenil)(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metiliden]-5-[[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperidin-4-il]amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona
86	(3Z)-3-[1 <i>H</i> -imidazol-2-il(4-metilfenil)metiliden]-5-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-ona

Tabla 7. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
87	(3Z)-3-[(3-fluorofenil)(1H-1,2,4-triazol-5-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
88	2-{{(Z)-(3-fluorofenil)[5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden]metil}-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo
89	(3Z)-3-[1H-imidazol-2-il(fenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
90	(3Z)-3-[1H-imidazol-2-il[4-(metiloxi)fenil]metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
91	(3Z)-3-[(4-clorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
92	(3Z)-3-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil](1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
93	(3Z)-3-[(3-fluorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
94	(3Z)-3-[1H-imidazol-2-il(4-propilfenil)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
95	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[(3-fluorofenil)(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
96	(3Z)-3-[(3-fluorofenil)(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
97	(3Z)-3-[(3-fluoro-4-metilfenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-({1-[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
98	(3Z)-3-[1H-imidazol-2-il[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metiliden]-5-(1-{[2-(metiloxi)etil]piperidin-4-il}amino)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
99	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[(3-fluorofenil)(1H-1,2,4-triazol-5-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
100	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil](1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
101	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[(4-metil-1H-imidazol-2-il)[4-(trifluorometil)fenil]metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
102	(3Z)-3-[(4-clorofenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
103	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil](4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
104	(3Z)-3-[(3,4-difluorofenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Tabla 7. Inhibidores de EGFR y/o VEGFR representativos	
Entrada	Nombre
105	(3Z)-3-[(3-cloro-4-fluorofenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
106	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[(4-fluorofenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
107	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[(2-fluorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
108	(3Z)-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil](4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
109	(3Z)-3-[(2,3-difluorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
110	(3Z)-3-[(2,3-difluorofenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
111	(3Z)-3-[(2,4-difluorofenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
112	(3Z)-3-[(2,4-difluorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
113	(3Z)-3-[(2-fluorofenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
114	(3Z)-3-[(3-trifluorometilfenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
115	(3Z)-3-[(3-trifluorometilfenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
116	(3Z)-3-[(2,4-dicloro-5-fluorofenil)(1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
117	(3Z)-3-[(2,4-dicloro-5-fluorofenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
118	(3Z)-3-[(4-cloro-2-fluorofenil)(4-metil-1H-imidazol-2-il)metiliden]-5-[(1-etilpiperidin-4-il)amino]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona y
	un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos y opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Administración general

5 En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de MEK según la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En determinadas otras realizaciones, la administración puede ser preferiblemente por la ruta oral. La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos de administración aceptados o agentes que sirvan para utilidades similares. Así, la administración puede ser, por ejemplo, por la vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular, o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal, o rectal, en la forma de formas de

dosificación sólidas, semisólidas, polvo liofilizado, o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina blandas elásticas y duras, polvos, disoluciones, suspensiones, o aerosoles, o semejantes, preferiblemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración simple de dosificaciones precisas.

- 5 Las composiciones pueden incluir un vehículo, excipiente, y/o adyuvantes farmacéuticos convencionales y un compuesto de Fórmula I, y, además, puede incluir otros agentes medicinales y agentes farmacéuticos que se administran generalmente a un paciente que se está tratando para cáncer.

Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, saporíferos, perfumantes, emulsionantes y de dispensación. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y semejantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y semejantes. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse por el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

15 Si se desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH, antioxidantes, y semejantes, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

La elección de la formulación depende de varios factores, tales como el modo de la administración del fármaco (p. ej., para la administración oral, se prefieren las formulaciones en la forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacéutica. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran una baja biodisponibilidad sobre la base del principio de que la biodisponibilidad puede incrementarse incrementando el área superficial, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la Pat. U.S. No. 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas con un intervalo de tamaños de 10 a 1.000 nm en las que el material activo está soportado en una matriz de macromoléculas entrecruzada. La Pat. U.S. No. 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacéutica está pulverizada en nanopartículas (tamaño promedio de las partículas de 400 nm) en presencia de un modificador de la superficie y entonces se dispersan en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad marcadamente alta.

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

Una ruta de administración específica es la oral, usando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse según el grado de la gravedad del estado de enfermedad que se va a tratar.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente habitual inerte (o vehículo), tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) rellenos o extensores, como, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, (b) aglutinantes, como, por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, (c) humectantes, como, por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, croscarmelosa de sodio, silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) retardantes de la disolución, como, por ejemplo, parafina, (f) aceleradores de la absorción, como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como, por ejemplo, alcohol cetílico, y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y semejantes (h) adsorbentes, como, por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilen glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores.

Las formas de dosificación sólidas como se ha descrito anteriormente pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros muy conocidos en la técnica. Pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que libere el compuesto o compuestos activos en una determinada parte del tracto intestinal de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de dosificación se preparan, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., uno o unos compuestos de la invención, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y semejantes; agentes solubilizantes y emulsionantes, como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán; o mezclas de estas sustancias, y semejantes, para formar de esta manera una disolución o suspensión.

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

Las composiciones para administraciones rectales son, por ejemplo, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con, por ejemplo, excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en una cavidad corporal adecuada y liberan el componente activo en ella.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, polvos, pulverizaciones e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propelente, según pueda requerirse. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, pomadas, polvos y disoluciones oculares estén en el alcance de esta invención.

Pueden usarse gases comprimidos para dispersar un compuesto de esta invención en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

Generalmente, dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 99 % en peso de uno o unos compuestos de la invención, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, y el 99 % al 1 % en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición tendrá entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 75 % en peso de uno o unos compuestos de la invención, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición que se va a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de un estado de enfermedad según las enseñanzas de esta invención.

Los compuestos de la invención, o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva que variará dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de los estados de enfermedad particulares, y la terapia a la que se está sometiendo el hésped. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg al día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día es un ejemplo. La dosificación específica usada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de un número de factores incluyendo los requerimientos del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando, y la actividad farmacológica del compuesto que se está usando. La determinación de las dosificaciones óptimas para un paciente particular es muy conocida para un experto en la técnica.

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en el intervalo de dosificación descrito anteriormente y los demás agentes farmacéuticamente activos en su intervalo de dosificación aprobado. Los compuestos de la presente invención pueden usarse alternativamente secuencialmente con agentes farmacéuticamente aceptables conocidos cuando es inapropiada una formulación de combinación.

Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula I se describen más adelante en los Ejemplos de Composición Farmacéutica.

Utilidad

Determinados compuestos de Fórmula I se han ensayado usando el ensayo descrito en el Ejemplo Biológico 1 y se ha determinado que son inhibidores de MEK. Como tales, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar enfermedades, particularmente cáncer, en las que la actividad de MEK contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, los cánceres en los que la actividad de MEK contribuye a su patología y/o sintomatología incluyen melanoma malignos, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides papilar y anaplásico, cáncer endometrial, y cáncer de ovarios, y semejantes.

Los ensayos *in vitro* adecuados para medir la actividad de MEK y la inhibición del mismo por compuestos son conocidos en la técnica. Por ejemplo, véase WO 2006/061712 para medir MEK1 y MEK2 *in vitro*. Para detalles adicionales de un ensayo *in vitro* para medir la actividad de MEK véanse los Ejemplos Biológicos, Ejemplo 1 *infra*. Siguiendo los ejemplos descritos en la presente memoria, así como los descritos en la técnica, un experto en la técnica puede determinar la actividad inhibidora de un compuesto de esta invención.

Los ensayos para medir la eficacia *in vitro* en el tratamiento del cáncer son conocidos en la técnica. Por ejemplo, véase WO 2006/061712 para ensayos basados en células para cáncer de colon. Además, los modelos de tumor basados en células se describen en los Ejemplos Biológicos, Ejemplo 2 y 3 *infra*.

Los modelos *in vivo* adecuados para el cáncer son conocidos por los expertos en la técnica (incluyendo WO 2006/061712). Para detalles adicionales de modelos *in vivo* para cáncer colorrectal, melanoma, adenocarcinoma de mama, y carcinoma anaplásico de pulmón, véanse los Ejemplos Biológicos 4 y 5, *infra*. El Ejemplo Biológico 5 describe una combinación particular de tratamientos. En conjunción con lo que se conoce en la técnica, un experto en la técnica sabría cómo seguir estos ejemplos para ensayar otras combinaciones de tratamientos.

Síntesis general

Los compuestos de esta invención pueden prepararse por los procedimientos sintéticos descritos más adelante. Los materiales y reactivos de partida usados en la preparación de estos compuestos están bien disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), o Bachem (Torrance, Calif.), o se preparan por métodos conocidos para los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos mostrados en referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4^a Edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de esta invención, y pueden hacerse varias modificaciones a estos esquemas y se sugerirán a un experto en la técnica haciendo referencia a esta descripción. Los materiales de partida y los intermedios de la reacción pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo, pero no limitado a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y semejantes. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A no ser que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria tienen lugar a presión atmosférica y sobre un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferiblemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y lo más preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiental (o ambiente), p. ej., aproximadamente 20 °C. A no ser que se afirme otra cosa (como en el caso de una hidrogenación), todas las reacciones se realizan bajo una atmósfera de nitrógeno.

Los profármacos pueden prepararse por técnicas conocidas para un experto en la técnica. Estas técnicas modifican generalmente grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados regeneran los grupos funcionales originales mediante manipulación rutinaria o *in vivo*. Las amidas y ésteres de los compuestos de la presente invención pueden prepararse según métodos convencionales. Un discusión concienzuda de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura. Los compuestos de Fórmula I que pueden prepararse mediante las síntesis descritas en la presente memoria pueden existir como estereoisómeros únicos, racematos, y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Se pretende que todos estos estereoisómeros únicos, racematos y mezclas de los mismos, e isómeros geométricos estén en el alcance de esta invención. Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cuando está presente una cetona o aldehído, la molécula puede existir en la forma enol; cuando está presente una amida, la molécula puede existir como el ácido imídico; y cuando está presente una enamina, la molécula puede existir como una imina. Todos estos tautómeros están en el alcance de la invención.

La presente invención también incluye los derivados N-óxido y derivados protegidos de los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, cuando los compuestos de Fórmula I contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno

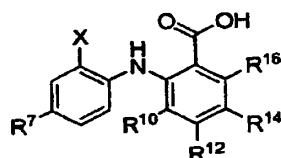
5 puede convertirse en un N-óxido por métodos muy conocidos en la técnica. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen grupos tales como hidroxilo, carboxi, tiol o cualquier grupo que contiene uno o unos átomos de nitrógeno, estos grupos pueden protegerse con un "grupo que protege" o "grupo protector" adecuado. Una lista completa de grupos protectores adecuados puede encontrarse en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991. Los derivados protegidos de los compuestos de Fórmula I pueden prepararse por métodos muy conocidos en la técnica.

10 Los métodos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros únicos de mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros son muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Los enantiómeros (isómeros R y S) pueden resolverse por métodos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo por: la formación de sales o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; mediante la formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguido de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía gas-líquido o líquido en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando un enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, puede requerirse una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, un enantiómero específico puede sintetizarse por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecida en un enantiómero particular, el enantiómero que es el componente principal puede enriquecerse adicionalmente (con pérdida concomitante de rendimiento) por recristalización.

25 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y semejantes. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la presente invención.

La química para la preparación de los compuestos de esta invención es conocida para los expertos en la técnica.

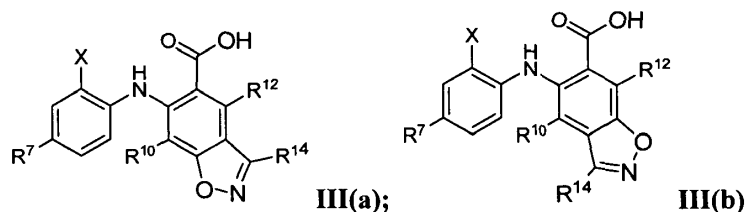
Un intermedio de Fórmula II:



II

30 en donde R^7 , X, R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo A puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, véase (por ejemplo) US 7.019.033, WO 2002006213, WO 2003062191, WO 2003062189, WO 2002018319, WO2001005392, WO 2000064856, WO 2001005392, WO 9901421, WO 2004056789, Davis, E. M. et al. *Org. Process Res. & Dev.* **2005**, 9, 843-6, y Shapiro, N. et al. *Synthetic Commun.* **2005**, 35, 2265-9. Los siguientes intermedios se prepararon usando procedimientos similares como se describe en las referencias anteriores: ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico; ácido 2-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-3,4-difluorobenzoico; ácido 4-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico; ácido 4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico; y ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3,4-difluorobenzoico.

Un intermedio de Fórmula III(a) o III(b):

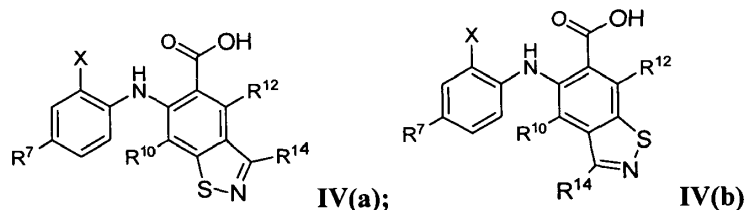


III(a);

III(b)

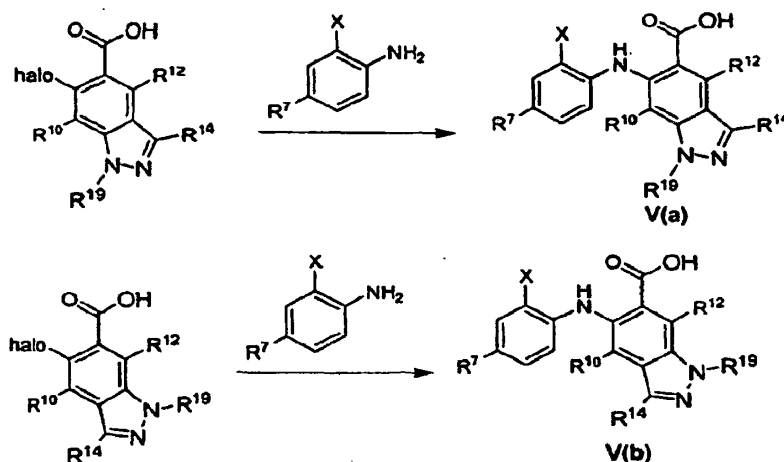
40 en donde R^7 , X, R^{10} , R^{12} , y R^{14} son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, para la fórmula III(a), en donde R^{14} es amino o alquilo (particularmente metilo); R^{10} es halo (particularmente flúor); R^7 es hidrógeno o halo (particularmente bromo o cloro); X es halo (particularmente cloro); y R^{12} es hidrógeno véase, por ejemplo, WO2006030610, US2005049419, y US2005/0054701 que se incorporan por referencia en la presente memoria. Se preparó el ácido 6-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-7-fluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-carboxílico usando métodos similares a los descritos en WO2006030610, US2005049419, y US2005/0054701.

Un intermedio de Fórmula IV(a) o IV(b):



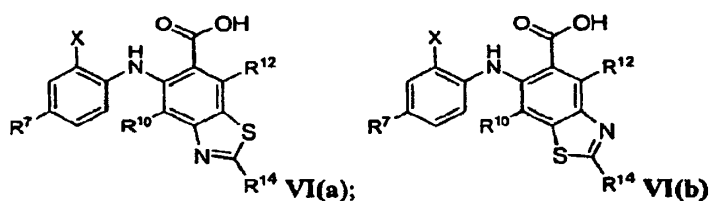
en donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica.

5 Un intermedio de Fórmula V(a) o V(b):



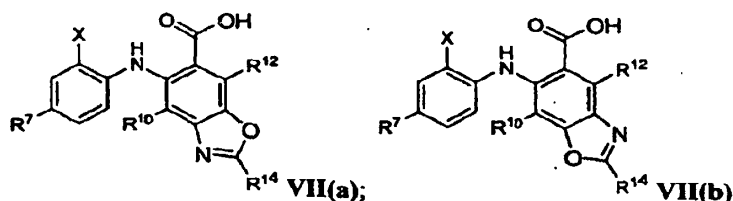
10 en donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{19} son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, el precursor halo de V(a) puede prepararse usando, por ejemplo, WO2003101968 y WO2002083648. En particular, el precursor halo de V(b) puede prepararse usando, por ejemplo, US2004192653, US2004180896, US2004176325. Los precursores halo se hacen reaccionar entonces con una anilina apropiada para rendir los intermedios de Fórmula V(a) y V(b).

Un intermedio de Fórmula VI(a) o VI(b):



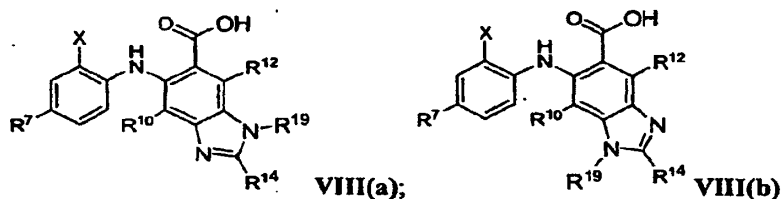
15 en donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, para VI(b) véase, por ejemplo WO2000042022 y WO2001005390.

Un intermedio de Fórmula VII(a) o VII(b):



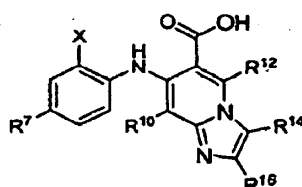
20 en donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. Para el intermedio VII(b) véase, por ejemplo, WO2001005390 y WO2000042022.

Un intermedio de Fórmula VIII(a) o VIII(b):



en donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{19} son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, para la fórmula VIII(b) en donde R^{10} es halo (particularmente flúor), R^{12} es hidrógeno, R^{14} es hidrógeno, y R^{19} es hidrógeno o alquilo (particularmente metilo) o alquenoilo (particularmente aliilo), véase WO 05/023251, WO2005009975, y WO2001005390. En particular, para VIII(a) en donde X es halo (particularmente cloro o flúor) o alquilo (particularmente metilo), R^7 es halo (particularmente yodo, bromo, o cloro) o haloalcoxi (particularmente trifluorometoxi), R^{10} es halo (particularmente flúor o cloro), R^{14} es hidrógeno o alquilo (particularmente metilo), y R^{19} es hidrógeno o alquilo (particularmente metilo), véase, por ejemplo, US 2004/0116710, WO 03/077914, WO 03/077855, WO 00/42022, WO2005009975, y WO2001005390. Los siguientes intermedios se prepararon usando procedimientos similares descritos en US 2004/0116710, WO 03/077914, WO 03/077855, WO 00/42022, WO2005009975, y WO2001005390: ácido 5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico y ácido 4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxílico.

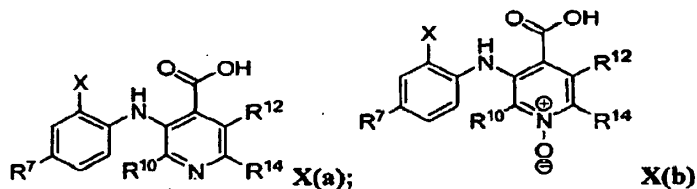
Un intermedio de Fórmula IX:



IX

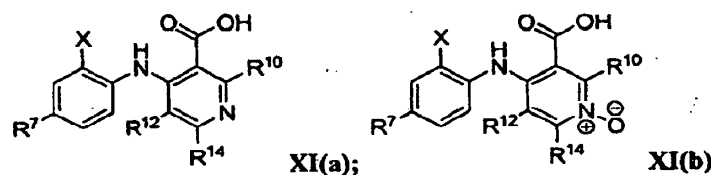
en donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, cuando en donde R^{10} es hidrógeno o halo (particularmente cloro o flúor); R^{12} es hidrógeno; R^{14} es hidrógeno, amino, alquilamino, o dialquilamino; R^{16} es hidrógeno; X es halo (particularmente cloro); y R^7 es halo (particularmente bromo) véase, por ejemplo, WO 05/023759, US 2005/0054701, US 2006030610, US 2005049419, y US 2005049276. Los siguientes intermedios se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en WO 05/023759, así como US 2006030610 y US 2005/0054701: ácido 7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboxílico y ácido 8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboxílico. Los siguientes intermedios pueden prepararse usando procedimientos similares descritos en las referencias proporcionadas anteriormente: ácido 8-Fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboxílico y ácido 7-[(4-Bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboxílico.

Un intermedio de Fórmula X(a) y X(b):



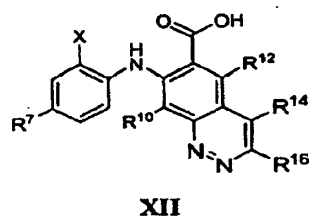
en donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, en donde R^{10} es hidrógeno, halo (específicamente cloro), o alquilo (específicamente metilo), R^{12} es hidrógeno, y R^{14} es hidrógeno, halo (específicamente bromo), véase, por ejemplo, WO 06/045514 que se incorpora por referencia en la presente memoria. Para preparar el intermedio de Fórmula X(b), el nitrógeno en el anillo piridina de X(a) puede oxidarse entonces con un agente tal como MCPBA o H_2O_2 . Los siguientes intermedios X(a) y X(b) se prepararon usando métodos similares como se describe en WO 06/045514: ácido 3-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]piridina-4-carboxílico y 1-óxido del ácido 3-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]piridina-4-carboxílico. Los siguientes intermedios X(a) pueden prepararse usando métodos similares como se describe en WO 06/045514: ácido 2-Fluoro-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridina-4-carboxílico y ácido 3-[(4-Bromo-2-fluorofenil)amino]piridina-4-carboxílico.

Un intermedio de Fórmula XI(a):



5 en donde R⁷, X, R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, en donde R¹⁰ es hidrógeno, R¹² es hidrógeno o halo (particularmente cloro o flúor), R¹⁴ es amino o halo (particularmente cloro), X es halo (particularmente cloro), y R⁷ es halo (particularmente bromo), véase, por ejemplo, US 2005/0054701, US 200549419, y US 2006030610. El intermedio de Fórmula XI(b) puede prepararse oxidando el nitrógeno en el anillo piridina de XI(a) con un agente tal como MCPBA o H₂O₂.

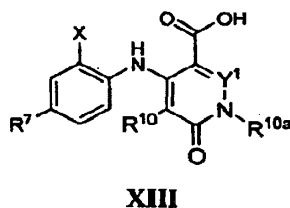
Un intermedio de Fórmula XII:



10 en donde R⁷, X, R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, véase, por ejemplo, WO 05/051302. Los siguientes intermedios pueden prepararse usando métodos similares como se describe en WO 05/051302:

- 15 Ácido 8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-4-metilcinolina-6-carboxílico;
 Ácido 7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-fluoro-4-metilcinolina-6-carboxílico;
 Ácido 7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoro-4-metilcinolina-6-carboxílico; y
 Ácido 7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinolina-6-carboxílico.

Un intermedio de Fórmula XIII:

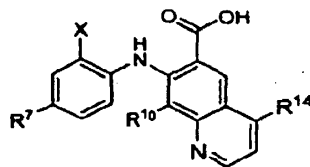


20 en donde R⁷, X, R¹⁰, R^{10a}, e Y¹ son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo C puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica, incluyendo, por ejemplo, los procedimientos en US 05/0256123, Wallace, E. M. *et al. J. Med Chem.* **2006**, 49, 441-4, WO 2005000818, y WO 2005051301 (en donde Y¹ es carbono). Se preparó el ácido 4-[(4-Bromo-2-fluorofenil)amino]-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico usando procedimientos similares a los descritos en US 05/0256123 y WO 2005051301. Se preparó el ácido
 25 4-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico usando procedimientos similares a los descritos en US 2005256123.

Los siguientes intermedios pueden prepararse usando los métodos descritos en las referencias anteriores:

- 30 Ácido 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico;
 Ácido 4-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico;
 Ácido 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico;
 Ácido 4-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico;
 Ácido 4-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico; y
 Ácido 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico.

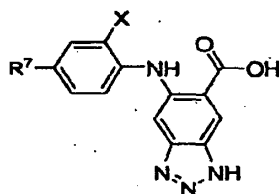
Un intermedio de Fórmula XIV:



XIV

en donde R⁷, X, R¹⁰, y R¹⁴ son como se definen en el Resumen de la Invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, véase, por ejemplo, WO 05/051302.

5 Un intermedio de Fórmula XVI

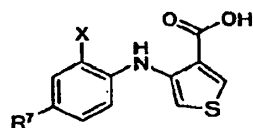


XVI

en donde X y R⁷ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, véase, por ejemplo, WO 2001005390 y WO 2000042022 para los procedimientos que pueden usarse para preparar los siguientes: ácido 5-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]-1H-benzotriazol-6-carboxílico; ácido 5-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-benzotriazol-6-carboxílico; y ácido 4-Fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1H-benzotriazol-6-carboxílico.

10

Un intermedio de Fórmula XVII

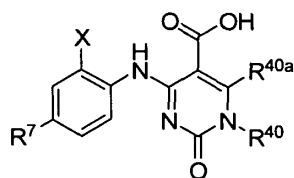


XVII

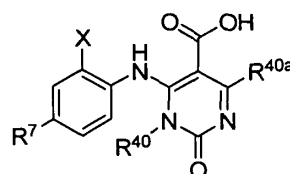
en donde X y R⁷ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, véase el Ejemplo 29.

15

Un intermedio de Fórmula XVIII(a) o XVIII(b)



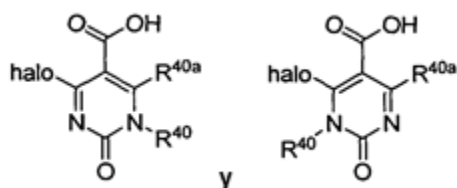
XVIII(a)



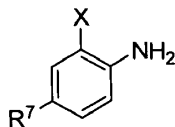
XVIII(b)

en donde X, R⁷, R⁴⁰, y R^{40a} son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo D puede prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. En particular, los precursores halo de XVIII(a) y XVIII(b)

20

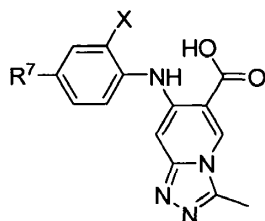


respectivamente, pueden prepararse usando procedimientos similares a los descritos en Machon y Dlugosz *Acta Poloniae Pharmaceutica* **1983**, 40(1), 1-6 y von Angerer, *Science of Synthesis* **2004**, 16, 379-572 (Revisión General escrita en inglés). Los precursores halo se hacen reaccionar entonces con



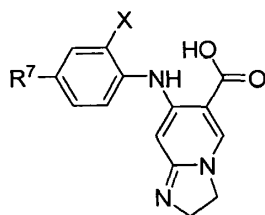
- 5 usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica y los métodos sintéticos descritos en la presente memoria. Los siguientes intermedios pueden prepararse como se ha descrito anteriormente: ácido 6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-oxo-1,2-dihidropirimidina-5-carboxílico y ácido 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-oxo-1,2-dihidropirimidina-5-carboxílico.

Un intermedio de Fórmula XIX



- 10 **XIX**
en donde X y R⁷ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo C puede prepararse usando métodos conocidos para un experto en la técnica. En particular, véase US 2005049276.

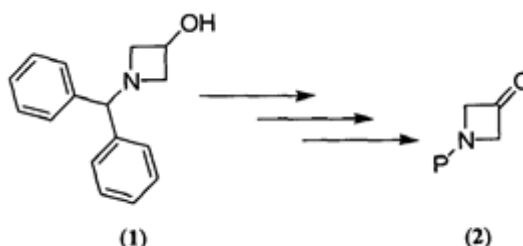
Un intermedio de Fórmula XX



- 15 **XX**
en donde X y R⁷ son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo C puede prepararse usando métodos conocidos para un experto en la técnica. En particular, véase US 2005049276.

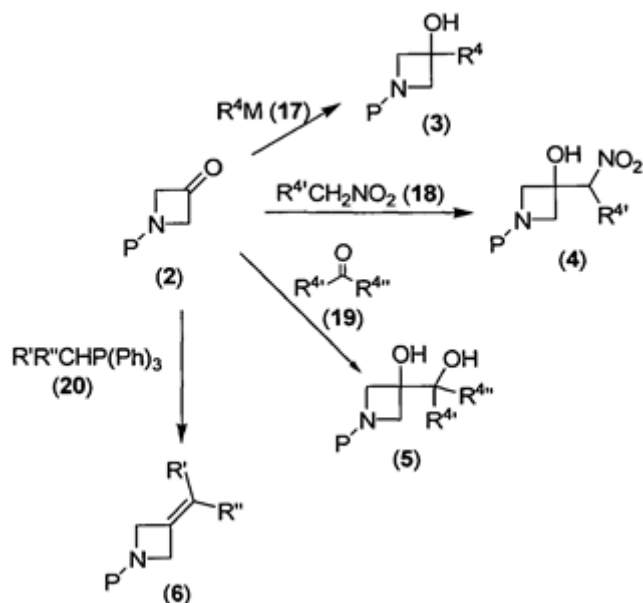
La síntesis de azetidinas sustituidas en la posición 3 puede llevarse a cabo convenientemente según el Esquema 1:

Esquema 1



- 20 empezando a partir del azetidín-3-ol protegido en *N*-difenilmetilo **(1)**, preparado fácilmente por reacción de epíclorohidrina y difenilmetilamina (Chatterjee, Shym S.; Triggle, D. J. *Chemical Communications (Londres)* **1968**, 2, 93). El intercambio de grupo protector, de Boc a CBz, en la azetidina se lleva a cabo según protocolos de la bibliografía (Greene, T.W., Wuts, P.G. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience) y oxidación posterior a la azetidínona **(2)** en donde P es CBz, proporciona un intermedio útil para la preparación de compuestos de la invención.
- 25 Por ejemplo, los intermedios cetona de fórmula **2** pueden funcionalizarse ampliamente en la posición 3 según el Esquema 2.

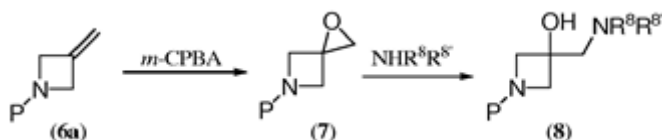
Esquema 2



Un intermedio de fórmula (3), en donde R^4 es como se define en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D puede prepararse haciendo reaccionar el intermedio 2 con reactivos de Grignard u otras especies organometálicas de fórmula 17, tales como organolitios. Alternativamente, el intermedio 2 puede hacerse reaccionar con aniones nitroalcano de fórmula 18 preparados *in-situ* como en la reacción de Henry (The Henry reaction, recent examples: Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57(6), 915-945) para proporcionar (4) en donde R^4 es hidrógeno o alquilo sustituido opcionalmente como se describe para R^4 en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. Alternativamente, el intermedio 2 puede hacerse reaccionar con aniones cetona o aldehído de fórmula 19 en una condensación de tipo Claisen para proporcionar (5) en donde R^4 es alquilo sustituido opcionalmente como se describe para R^4 en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D y $R^{4''}$ es hidrógeno o R^4 . Además, 2 puede hacerse reaccionar con reactivos de Wittig de fórmula 20 (en donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, arilo, o heteroarilo y el alquilo, alquenoilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente como se describe para R^4 en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D) para preparar intermedios de fórmula 6, que también son útiles como precursores para compuestos de la invención.

Según el Esquema 3, los intermedios de fórmula (6) (en donde R' y R'' son hidrógeno y P es un grupo protector de nitrógeno, tal como CBz o Boc)

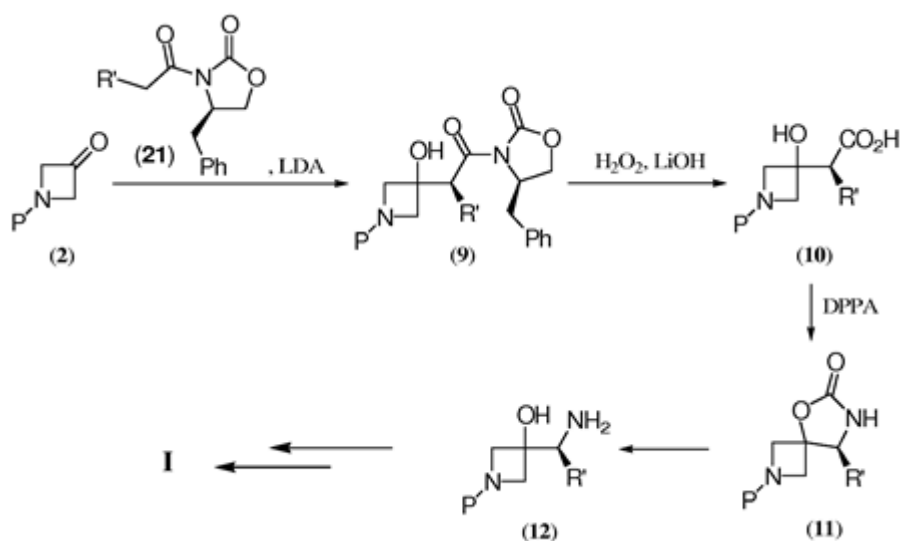
Esquema 3



pueden convertirse adicionalmente en el epóxido correspondiente (7) y la reacción posterior con una base de nitrógeno adecuada u otros nucleófilos puede llevarse a cabo para proporcionar acceso a un amplio rango de derivados azetidina-3-ol, tales como (8), en donde R^8 y $R^{8'}$ son como se definen en el Resumen de la Invención.

En algunos casos, se desea la preparación de compuestos ópticamente puros en donde la azetidina contiene uno o más estereocentros. Numerosas técnicas para la preparación de compuestos ópticamente puros a través tanto de técnicas de resolución como de síntesis asimétrica son muy conocidas en la técnica. En uno de dichos casos, puede emplearse una metodología de síntesis asimétrica en donde un precursor de azetidina de fórmula (2) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula 21 en donde R' no es hidrógeno, como se representa en el Esquema 4.

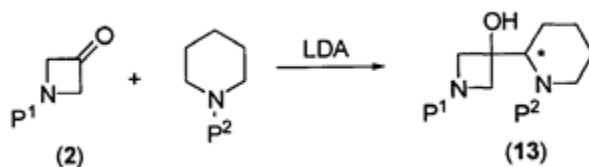
Esquema 4



Una de dichas estrategias útiles usa la metodología de oxazolidinona de Evans (Diastereoselective aldol condensation using a chiral oxazolidinone auxiliary. Gage, James R.; Evans, David A. *Organic Syntheses* **1990**, *68*, 83-91). La condensación de una azetidinona (2) con una oxazolidinona quiral en presencia de una base tal como LDA rinde un intermedio oxazolidinona (9), en donde P es un grupo protector de nitrógeno tal como CBz o Boc, con diastereoselectividad. El tratamiento con hidróxido de litio en peróxido de hidrógeno acuoso proporciona ácido carboxílico (10) que puede someterse a reorganización de Curtius para proporcionar la oxazolidinona quiral (11) que entonces se lleva adelante según se requiera como un intermedio útil (12). Puede emplearse una manipulación y derivatización con grupos protectores adicional según se requiera para preparar compuestos de Fórmula I.

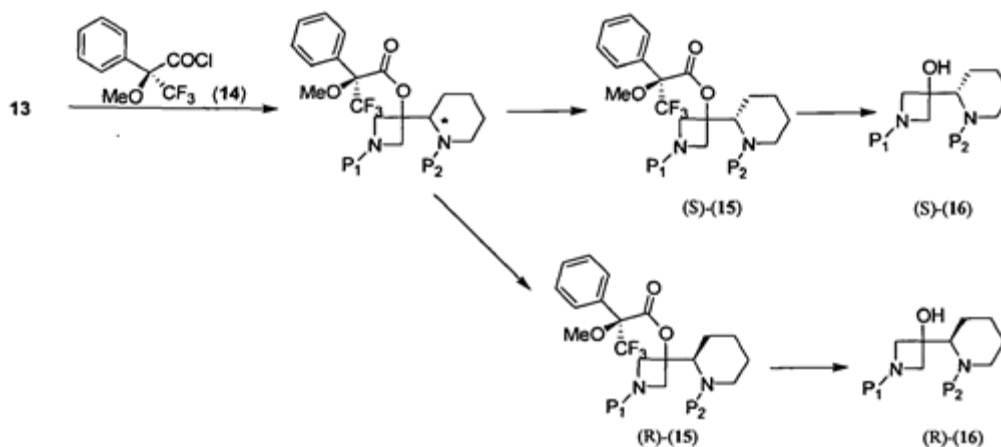
Alternativamente, puede prepararse una mezcla racémica de un intermedio de fórmula (13), útil para preparar un compuesto de Fórmula I en donde R³ es hidroxilo y R⁴ es heterocicloalquilo (en particular, en donde R⁴ es una piperidina con protección en N), según el Esquema 5.

Esquema 5



En los esquemas de reacción, P¹ y P² son grupos protectores de nitrógeno ortogonales. Por ejemplo, P¹ es Boc y P² es CBz o P¹ es CBz y P² es Boc. La reacción se lleva a cabo *in-situ* tratando 22 para generar la amina litiada y tratándola posteriormente con una cetona tal como (2) según el método de Peter Beak (Beak, Peter; Lee, Won Koo α -Lithioamine synthetic equivalents: syntheses of diastereoisomers from the Boc-piperidines. *Journal of Organic Chemistry* 1990, *55*(9), 2578-80). El racemato (13) así preparado puede resolverse por funcionalización, como se representa en el Esquema 6, con un ácido quiral tal como el ácido de Mosher fácilmente disponible (14).

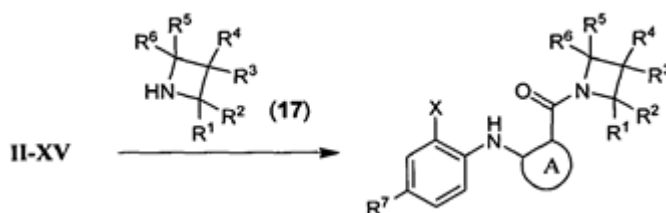
Esquema 6



Los ésteres diastereoméricos resultantes (**15**) pueden separarse por medios cromatográficos y entonces llevarse adelante individualmente como los intermedios enantioméricamente puros (R) (**16**) y (S) (**16**).

- 5 Los compuestos de la invención pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula II, III(a), III(b), IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI(a), VI(b), VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII(a), XVIII(b), XIX, o XX con el intermedio 17 según el Esquema 7:

Esquema 7

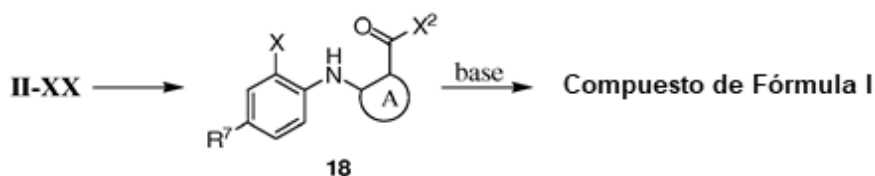


- 10 La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como DMF, THF, o DCM en presencia de una base tal como DIPEA, *N*-metilmorfolina, DMAP, o trietilamina y opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento tal como PyBOP, HBTU, o EDCI.

Alternativamente, un intermedio de Fórmula II, III(a), III(b), IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI(a), VI(b), VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII(a), XVIII(b), XIX, o XX puede convertirse en un haluro de ácido según el Esquema 8.

- 15

Esquema 8

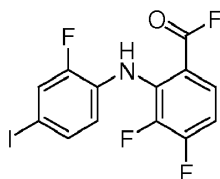


en donde X^2 es halo, tal como cloro o flúor, y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como dioxano, THF, o DCM en presencia de una base tal como DIPEA o bicarbonato de sodio. El haluro de ácido de fórmula **18** puede hacerse reaccionar entonces con un intermedio azaetidina de fórmula **17** para preparar un compuesto de Fórmula I.

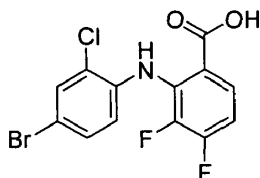
- 20

Ejemplos sintéticos

Generalmente, los compuestos listados más adelante se identificaron por LC-MS, y/o se aislaron y caracterizaron por $^1\text{H-RMN}$ (lo más típicamente 400 MHz). Se realizaron análisis de cromatografía líquida-espectro de masa (LC-MS) usando al menos uno de: un Hewlett-Packard Series 1100 MSD, un Agilent 1100 Series LC/MSD (disponible en Agilent Technologies Deutschland GmbH de Waldbronn Alemania), o un Sistema Waters de 8 Canales MUX (disponible en Waters Corporation de Milford, Massachusetts). Los compuestos se identificaron bien según su masa observada de ion $[\text{MH}^+]$ o $[\text{MNa}^+]$ (modo positivo) o ion $[\text{MH}]$ (modo negativo). Los datos de $^1\text{H-RMN}$ para los compuestos se tomaron con un Espectrómetro Varian AS400 (400MHz, disponible en Varian GmbH, Darmstadt, Alemania). Los materiales de partida e intermedios usados para preparar un compuesto de la invención están bien disponibles comercialmente o pueden prepararse por un experto en la técnica.

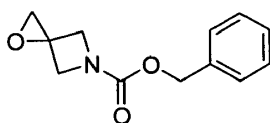
Referencia 1**fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoilo**

A una mezcla agitada de ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] benzoico (12 g, 30,5 mmoles), preparada usando procedimientos similares a los descritos en US 7.019.033, en diclorometano (70 mL) a 0 °C se añadió piridina (2,5 mL, 30,8 mmoles) seguido de la adición gota a gota de fluoruro cianúrico (2,8 mL, 33,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y entonces se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (100 mL). La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron *in vacuo* para proporcionar producto crudo como un sólido marrónáceo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (tapón, 25 % de acetato de etilo en hexanos) para rendir fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] benzoilo como un sólido beige (11,8 g, 97 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400MHz, CD_3OD): 8,41 (s, 1H), 7,80-7,81 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 6,96-7,03 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H).

Referencia 2**ácido 2-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-3,4-difluorobenzoico**

A una disolución de ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (1 g, 5,68 mmoles) y 4-bromo-2-cloroanilina (1,2 g, 5,68 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se añadió amida de litio (0,39 g, 17,04 mmoles) y la reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y entonces hasta 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico ac. El precipitado obtenido se recogió por filtración y se lavó con agua fría y se secó *in vacuo* para rendir ácido 2-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-3,4-difluorobenzoico (1,92 g, 94 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrClF}_2\text{NO}_2$: 363 (MH^+).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se preparó el ácido 2-[(4-yodo-2-fluorofenil)amino]-3-fluorobenzoico. MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{INO}_2$: 376 (MH^+).

Referencia 3**1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de fenilmetilo**

A una disolución de hidrocloreto de azetidín-3-ol en tetrahidrofurano (90 mL) y agua (10 mL) se añadió trietilamina (15 mL, 0,106 moles) seguido de la adición lenta de clorofornato de bencilo (8,0 mL, 0,056 moles) a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se repartió con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 25-50 % de acetato de etilo en hexanos) para rendir 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (3,56 g, 33 % de rendimiento) como un aceite claro e incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,36-7,31 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,22 (dd, 2H), 3,88 (dd, 2H), 2,61 (d, 1H, J=4,0 Hz). MS (EI) para C₁₁H₁₃NO₃: 208 (MH⁺).

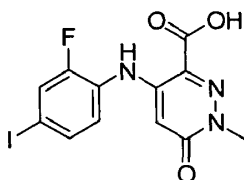
A una disolución de 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (3,5 g, 0,0168 moles) en diclorometano (100 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (10,7 g, 0,0,25 moles) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se paró con una proporción 1:1 de bicarbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio 1M (200 mL) y entonces se repartió con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró *in vacuo* para rendir 3-oxoacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (3,43 g, 99 % de rendimiento) como un aceite claro e incoloro sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,39-7,31 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,77 (s, 4H). MS (EI) para C₁₁H₁₁NO₃: 205 (M⁺).

Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (23,0 g, 0,0649 moles) y *tert*-butóxido de potasio (7,3 g, 0,0649 moles) en dietil éter (140 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y después se calentó hasta 35 °C durante 1 h. A esta mezcla de reacción amarilla brillante se añadió lentamente una disolución diluida de 3-oxoacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (3,33 g, 0,0162 moles) en dietil éter (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 12 horas, después se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etil éter. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 5-10 % de acetato de etilo en hexanos) para rendir 3-metilidenacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (2,46 g, 75 % de rendimiento) como un aceite claro e incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,27-7,22 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 4,93-4,90 (m, 2H), 4,48-4,47 (m, 4H). MS (EI) para C₁₂H₁₃NO₂: 203 (M⁺).

A una disolución de 3-metilidenacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (2,46 g, 0,0121 moles) en cloroformo (100 mL) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (12,5 g, 0,0726 moles) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un periodo de 12 horas, después se paró con tiosulfato de sodio 1 M / bicarbonato de sodio acuoso saturado (1:1). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (5-15 % de acetato de etilo en hexanos) para rendir 1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de fenilmetilo (2,2 g, 83 % de rendimiento) como un aceite claro e incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,37-7,29 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,35-4,26 (m, 4H), 2,85 (s, 2H). MS (EI) para C₁₂H₁₃NO₃: 220 (MH⁺).

Referencia 4

ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico



Se preparó ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico usando procedimientos similares a los descritos en US 2005256123.

Una disolución de ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (350 mg, 1,855 mmoles) y 2-fluoro-4-yodoanilina (1,06 g, 4,453 mmoles) en tetrahidrofurano (13,3 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos seguido de la adición lenta de bis(trimetilsilil)amida de litio, 1,0 M en THF (7,4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se paró con HCl 1 N y se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo (3x) con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para rendir ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (939 mg, 100 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃): 7,27 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 4,84 (s ancho, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,26 (t, 3H); MS (EI) para C₁₂H₉N₃O₃FI: 389 (MH⁺).

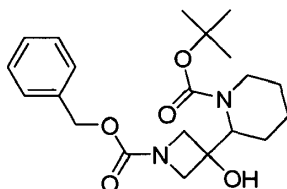
Una disolución de ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (939 mg, 2,413 mmoles) en diclorometano (60 mL) en presencia de dimetilformamida (8,0 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de malonilo (1,26 mL, 14,48 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso 1M. La capa acuosa se extrajo 1x con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para rendir cloruro de 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carbonilo. Este material crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para C₁₂H₈N₃O₂CIFI: 408 (MH⁺).

5 A una disolución de cloruro de 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carbonilo en metanol (15 mL) y benceno (12 mL) se añadió gota a gota diazometano de trimetilsililo (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se paró con ácido acético y se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en columna de cromatografía de gel de sílice (7:3 hexanos/acetato de etilo) para rendir 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (84,9 mg, 8,7 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃): 7,49-7,56 (m, 3H), 7,12 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); MS (EI) para C₁₃H₁₁N₃O₃FI: 404 (MH⁺).

10 Se disolvió 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (84,9 mg, 0,211 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL), metanol (2,5 mL) y agua (2,5 mL). Se añadió hidróxido de litio acuoso 2 M (200 µL) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 30 minutos y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas momento en el que los disolventes se evaporaron. El residuo se hizo ácido con ácido clorhídrico acuoso 2 M hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (54,0 mg, 66 % de rendimiento). MS (EI) para C₁₂H₉N₃O₃FI: 390 (MH⁺).

Referencia 5

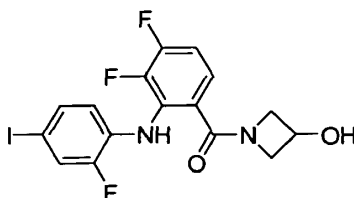
2-(3-hidroxi-1-((fenilmetil)oxi)carbonil)azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



20 A una disolución de piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,50 g, 2,7 mmoles) en dietil éter anhidro (9,0 mL) bajo gas nitrógeno anhidro se añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletano-1,2-diamina (0,41 mL, 2,7 mmoles), y la disolución se enfrió hasta -78°C. A esta disolución se añadió (2-metilpropil)litio (2,1 mL, 1,4 M en ciclohexano, 3,0 mmoles) en pequeñas partes. A esta disolución de anión se añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (1,0 g, 5,4 mmoles), preparado usando procedimientos como se describe en la Referencia 3, en éter anhidro (2,0 mL), mientras se mantenía la temperatura interna a menos de -60°C. La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se paró con agua, y se repartió entre agua y dietil éter. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dietil éter dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía (gel de sílice, 3:1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 0,13 g (13 %) de 2-(3-hidroxi-1-((fenilmetil)oxi)carbonil)azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,31 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,05 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,55 (s ancho, 1H), 3,10 (s ancho, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,45-1,62 (m, 6H), 1,43 (s, 9H). MS (EI) para C₂₁H₃₀N₂O₅: 335 (M-tBu), 315 (M-OtBu).

Ejemplo 1

1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidín-3-ol



35 Se recogió ácido 3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)benzoico (2,1 g, 5,3 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los de US 7.019.033, en DMF (10 mL) seguido de la adición de PyBOP (2,6 g, 5,3 mmoles) y la mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron entonces hidrocloreto de azetidín-3-ol (870 mg, 8,0 mmoles) y DIPEA (1,85 mL, 11,2 mmoles) y la mezcla se dejó con agitación una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entonces con acetato de etilo y disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M. La capa orgánica se lavó entonces con agua (3x), después salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración seguidas de cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo: hexanos (5:1) rindió 1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidín-3-ol (2,09 g, 87 % de rendimiento) como un sólido amorfo incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,47 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 2H), 4,20-3,96 (br d, 2H), 2,50 (d, 1H).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 1(a)-(e).

Ejemplo 1(a). 1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-*N,N*-dimetilpirrolidín-3-amina. El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico con *N*-metil-*N*-(2-(piridín-2-il)etil)azetidín-3-amina. El intermedio azetidina se preparó usando procedimientos similares a los descritos en Abdel-Magid, et.al., *Tetrahedron Letters* **1990**, 31(39), 5595 empezando con 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, que en sí mismo se preparó como se describe en el Ejemplo 3. El compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,26 (br s, 4H), 2,63 (m, 1H), 2,42 (br s, 6H), 1,99 (br s, 1H), 1,74 (br s, 1H). MS (EI) para C₂₂H₂₄F₃N₄O: 545 (MH⁺).

Ejemplo 1(b). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-*N*-metil-*N*-(2-piridín-2-iletíl)azetidín-3-amina. El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico con 1-(azetidín-3-il)-*N,N*-dimetilpirrolidín-3-amina. El intermedio azetidina se preparó usando procedimientos similares a los descritos en Abdel-Magid, et. al., *Tetrahedron Letters* **1990**, 31(39), 5595 empezando con 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, que en sí mismo se preparó como se describe en el Ejemplo 3. El compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,50 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,50-7,30 (m, 5H), 7,07 (q, 1H), 6,66-6,61 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,31(s, 2H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,88 (s, 3H); MS(EI) para C₂₄H₂₂F₃N₄O: 567 (MH⁺).

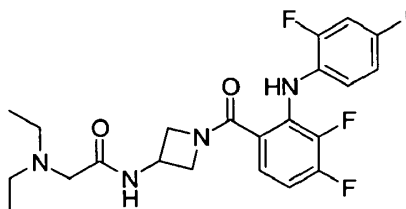
Ejemplo 1(c). 6-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,57 (s, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,31 (dt, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,27 (b, 2H), 4,18 (b, 2H), 2,38-2,30 (p, 2H); MS (EI) para C₁₆H₁₂F₃N₃O: 433 (MH⁺).

Ejemplo 1(d). [1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]metanol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,52 (s, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,31 (dt, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 4,09 (b, 1H), 3,93 (b, 1H), 3,82-3,81 (d, 2H), 2,89-2,75 (m, 1H); MS (EI) para C₁₇H₁₄F₃N₂O₂: 463 (MH⁺).

Ejemplo 1(e). Ácido 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxílico: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,79 (b, 2H), 7,42-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,32 (dt, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,46-4,29 (m, 4H), 3,55-3,47 (m, 1H); MS (EI) para C₁₇H₁₂F₃N₂O₃: 477 (MH⁺).

Ejemplo 2

N-[1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-*N*,*N*-dietilglicinamida



Una disolución de ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (200 mg, 0,51 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los de US 7.019.033, PyBOP (256 mg, 0,51 mmoles), azetidín-3-ilcarbamato de *terc*-butilo disponible comercialmente (131 mg, 0,77 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (180 µL, 1,02 mmoles) en dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de litio acuoso al 5 % y acetato de etilo. La parte orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 20 %, bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un residuo marrón que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexanos para rendir [1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo (225 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,37-4,20 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). MS (EI) C₂₁H₂₁N₃O₃F₃: 548 (MH⁺).

Una disolución de [1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo (113 mg, 0,20 mmoles) y ácido trifluoroacético (500 µL) en diclorometano (2 mL) se añadió con agitación a temperatura ambiente durante una hora, después se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado, y diclorometano. La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para rendir un residuo incoloro que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano para rendir 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina (85 mg, 95 % de rendimiento) como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,53 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 3,98-3,75 (br m, 4H); MS (EI) para C₁₆H₁₃F₃N₃O: 448 (MH⁺).

Una disolución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina (100 mg, 0,22 mmoles), PyBOP (131 mg, 0,25 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (80 μ L, 0,44 moles) y ácido bromoacético (35 mg, 0,25 mmoles) en dimetilformamida (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 80 % en hexanos para rendir 2-bromo-*N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]acetamida (102 mg, 82 % de rendimiento) como una espuma blanca. MS (EI) para $C_{18}H_{14}BrF_3IN_3O_2$: 568.

Una disolución de 2-bromo-*N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]acetamida (30 mg, 0,05 mmoles) y *N,N*-dietilamina (100 μ L, exceso) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (CH_3CN/H_2O con TFA al 0,1 %). El producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir sal trifluoroacetato de *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-*N*2,*N*2-dietilglicinamida (13,0 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9,36 (br s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,54-4,40 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,04-3,82 (m, 4H), 3,17-3,12 (m, 4H), 1,18-1,15 (m, 6H); MS (EI) $C_{22}H_{24}F_3IN_4O_2$: 561 (MH⁺).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 2(a)-(n).

Ejemplo 2(a). [1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,52 (br s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,80 (ddd, 1H), 6,61 (ddd, 1H), 5,01-4,88 (br, 1H), 4,55-4,37 (br, 4H), 4,05 (br d, 1H), 1,43 (s, 9H); MS (EI) para $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_3S$: 548 (MH⁺).

Ejemplo 2(b). Sal trifluoroacetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,53 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 3,98-3,75 (br m, 4H); MS (EI) para $C_{16}H_{13}F_3IN_3O$: 448 (MH⁺).

Ejemplo 2(c). *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-2-metilpropanamida: 1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,18-3,77 (m, 4H), 2,36-2,28 (m, 1H), 0,99 (d, 6H); MS (EI) $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_2$: 518 (MH⁺).

Ejemplo 2(d). *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]formamida: 1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,69 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H); MS (EI) $C_{17}H_{13}F_3IN_3O_2$: 476 (MH⁺).

Ejemplo 2(e). *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-3,4-dihidroxibutanamida: 1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,31-3,18 (m, 2H), 2,38-2,18 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 1H); MS (EI) $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_4$: 550 (MH⁺).

Ejemplo 2(f). [1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]carbamato de metilo: 1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 4,17-4,12 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,53 (s, 3H); MS (EI) $C_{18}H_{15}F_3IN_3O_3$: 506 (MH⁺).

Ejemplo 2(g). Sal trifluoroacetato de *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida: 1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,54-4,28 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,44-3,24 (m, 2H), 3,16-2,92 (m, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,62-2,50 (m, 2H); MS (EI) $C_{23}H_{25}F_3IN_5O_2$: 588 (MH⁺).

Ejemplo 2(h). Sal trifluoroacetato de *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-*N*,*N*-bis(2-hidroxietyl)glicinamida: 1H RMN (400 MHz, DMSO): 9,19 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 3H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 3H), 3,32 (br s, 4H) $C_{22}H_{24}F_3IN_4O_4$: 593 (MH⁺).

Ejemplo 2(i). Sal trifluoroacetato de *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-2-piperidín-1-ilacetamida: 1H RMN (400 MHz, DMSO): 9,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 3H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,00-2,91 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 6H); MS (EI) $C_{23}H_{24}F_3IN_4O_2$: 573 (MH⁺).

Ejemplo 2(j). Hidrocloruro de *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-*N*3-(2-hidroxietyl)-*N*3-metil-beta-alaninamida: 1H RMN (400 MHz, DMSO): 9,36 (br s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 5,35-5,33 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,42-3,06 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,65-2,60 (m, 2H); MS (EI) $C_{22}H_{24}F_3IN_4O_3$: 577 (MH⁺).

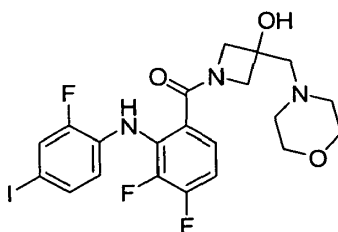
Ejemplo 2(k). Hidrocloruro de *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]-*N*,*N*-bis(2-hidroxietil)-beta-alaninamida: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO): 9,39 (br s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 5,31 (br s, 2H), 4,46-4,36 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 5H), 3,30-3,17 (m, 4H), 2,68-2,63 (m, 2H); MS (EI) $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_4$: 607 (MH^+).

5 **Ejemplo 2(m).** Sal trifluoroacetato de *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]-*N*,2-metilglicinamida: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO): 9,09 (d, 1H), 8,69 (br s, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,54-4,41 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 3H); MS (EI) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 519 (MH^+).

10 **Ejemplo 2(n).** Sal trifluoroacetato de *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]glicinamida: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO): 8,59 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,07 (s, 2H); MS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 505 (MH^+).

Ejemplo 3

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(morfolin-4-ilmetil)azetidina-3-ol



15 Una mezcla de hidrocloruro de 3-azetidina (10 g, 91 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (18,8 g, 86,3 mmoles) y bicarbonato de sodio (15,3 g, 182 mmoles) en dioxano:agua (400 mL, 1:1) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La parte orgánica se retiró *in vacuo* y la parte acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La parte orgánica combinada se lavó con HCl acuoso al 5 %, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir 12,8 g, 74 mmoles (81 %) de 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como un aceite incoloro sin purificación adicional. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO): 5,62 (d, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). GC/MS par $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 173.

20 Una disolución de cloruro de oxalilo (545 μL , 6,36 mmoles) en diclorometano (25 mL) se enfrió hasta -78°C . Mientras se mantenía una temperatura interna de -78°C , se realizó la adición gota a gota de DMSO (903 μL , 12,7 mmoles) seguido de 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 5,78 mmoles en 30 mL de diclorometano) y finalmente trietilamina (3,25 mL, 23,1 mmoles en 20 mL de diclorometano). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se repartió y la parte orgánica se lavó dos veces con agua. La parte acuosa combinada se extrajo una vez con diclorometano. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexanos, el producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 893 mg, 5,20 mmoles (90 %) de 3-oxoacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como un aceite incoloro, que solidificó al reposar. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO): 4,67 (s, 4H), 1,42 (s, 9H). GC/MS para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 171.

25 Una mezcla de *tert*-butóxido de potasio (15,5 g, 137 mmoles) y bromuro de metiltrifenilfosfina (49 g, 137 mmoles) en dietil éter (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de 3-oxoacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (10 g, 58 mmoles en 100 mL de dietil éter). La mezcla se agitó a 35°C durante 2 horas y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con dietil éter. El filtrado se repartió con agua y se lavó dos veces con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite naranja que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexanos, el producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 9,80 g, 58 mmoles (100 %) de 3-metilidenacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como un aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO): 5,05-4,85 (m, 2H), 4,95-4,63 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). GC-MS para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 169.

30 A una disolución de 3-metilidenacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,96 g, 17,5 mmoles) en cloroformo (180 mL) se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (77 %, 13,9 g, 62,0 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se paró con una mezcla 1:1 (150 mL) de disoluciones de tiosulfato de sodio al 10 % y bicarbonato de sodio saturado. La parte orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo aceitoso que se purificó entonces por cromatografía flash (acetato de etilo al 15-50 %-hexanos) para proporcionar 1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,65g, 51 %), GC-MS para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 185.

Se recogió 1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (51 mg, 0,28 mmoles) en THF (1 mL) seguido de la adición de morfolina (123 μ L, 1,4 mmoles) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La disolución se concentró entonces y el residuo se repartió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó una vez con agua, después salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración proporcionaron un aceite incoloro que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo a metanol al 10 % en diclorometano como eluyentes. Las fracciones puras combinadas se concentraron y el residuo se trató con TFA sin disolvente (1 mL) durante 5 minutos, después se concentró. El residuo se recogió en metanol (2 mL) y se basificó hasta pH > 10 por la adición de resina en forma de hidróxido Biorad AG-1X. La filtración y concentración rindieron 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidín-3-ol (11,6 mg, 24 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 3,69-3,66 (m, 4H), 3,55 (d, 2H), 3,49 (d, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,57-2,55 (m, 4H).

Se recogió 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidín-3-ol (11,6 mg, 0,07 mmoles) en DMF (1 mL) seguido de la adición de DIPEA (35 μ L, 0,21 mmoles) y fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoilo (28 mg, 0,07 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución se concentró entonces *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. La liofilización de las fracciones combinadas proporcionó sal trifluoroacetato de 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-(morfolin-4-ilmetil)azetidín-3-ol (6,3 mg) como un sólido amorfo incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,39 (br d, 1H), 4,24-4,18 (br, 2H), 4,08-3,96 (br m, 3H), 3,80 (br s, 2H), 3,51 (d, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,24 (br s, 2H).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos. pág 341

Ejemplo 3(a). 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 532 (MH^+).

Ejemplo 3(b). 1-[(1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]metil]piperidín-4-ol: MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 562 (MH^+).

Ejemplo 3(c). 3-[[bis(2-hidroxietil)amino]metil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$: 566 (MH^+).

Ejemplo 3(d). 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 561 (MH^+).

Ejemplo 3(e). 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 575 (MH^+).

Ejemplo 3(f). 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-[[metil(1-metilpirrolidín-3-il)amino]metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 575 (MH^+).

Ejemplo 3(g). 3-(1,4'-bipiperidín-1'-ilmetil)-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 629 (MH^+).

Ejemplo 3(h). 3-[(4-[2-(dietilamino)etil]piperazin-1-il)metil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 647 (MH^+).

Ejemplo 3(i). 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 536 (MH^+).

Ejemplo 3(j). 3-(azetidín-1-ilmetil)-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 518 (MH^+).

Ejemplo 3(k). 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-[(1-metiletil)amino]metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 520 (MH^+).

Ejemplo 3(m). 3-(aminometil)-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 478 (MH^+).

Ejemplo 3(n). *N*-[[1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]metil]acetamida: MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 520 (MH^+).

Ejemplo 3(o). 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-[[1,1-dimetiletil)amino]metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$: 534 (MH^+).

Ejemplo 3(q). 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-[(hidroxiamino)metil]azetidín-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 7,45 (2d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,05 (dd, 2H), 3,85 (d, 1H), 3,00 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 494 (MH^+).

- Ejemplo 3(r).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(metiloxi)amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,45 (2d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,00 (d, 2H); MS (EI) para C₁₈H₁₇F₃N₃O₃: 508 (MH⁺).
- 5 **Ejemplo 3(s).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(etiloxi)amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,45 (2d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,61 (dd, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,06 (t, 3H); MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃N₃O₃: 522 (MH⁺).
- Ejemplo 3(t).** Sal acetato de 1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]guanidina: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,46 (2d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,88 (1H), 3,40 (s, 2H); MS (EI) para C₁₈H₁₇F₃N₅O₂: 520 (MH⁺).
- 10 **Ejemplo 3(u).** Hidrocloruro de N-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]bencenocarboximidamida: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,70 (d, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,78 (s, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₀F₃N₄O₂: 581 (MH⁺).
- 15 **Ejemplo 3(v).** Hidrocloruro de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(pirimidin-2-ilamino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 8,48 (s, 2H), 7,46 (2d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,87 (d, 1H), 3,75 (d, 2H); MS (EI) para C₂₁H₁₇F₃N₅O₂: 556 (MH⁺).
- 20 **Ejemplo 3(w).** Hidrocloruro de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(piridin-2-ilamino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,87 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,46 (2d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,96 (m, 1H); MS (EI) para C₂₂H₁₈F₃N₄O₂: 555 (MH⁺).
- 25 **Ejemplo 3(x).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(etilamino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,61 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,21 (br m, 2H), 2,97-2,90 (m, 2H), 1,19 (t, 3H). MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃N₃O₂: 506 (MH⁺).
- Ejemplo 3(y).** 3-[(ciclopropilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,99 (br s, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 0,89 (br s, 2H), 0,74-0,69 (br s, 2H). MS (EI) para C₂₀H₁₉F₃N₃O₂: 518 (MH⁺).
- 30 **Ejemplo 3(z).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,60 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 2H). MS (EI) para C₁₉H₁₆F₆N₃O₂: 560 (MH⁺).
- 35 **Ejemplo 3(aa).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,55 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,16 (d, 1H). MS (EI) para C₁₉H₁₅F₃N₅O₂: 530 (MH⁺).
- 40 **Ejemplo 3(bb).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2,2-dimetilpropil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,61 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36-7,17 (m, 4H), 6,77-6,66 (m, 4H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 2H), 1,76 (s, 4H), 0,99 (s, 9H). MS (EI) para C₂₂H₂₅F₃N₃O₂: 548 (MH⁺).
- 45 **Ejemplo 3(cc).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(4-metilfenil)etil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,48 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,08 (dd, 5H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,58-6,63 (m, 1H), 4,20 (br s, 1H), 4,01 (d, 1H), 2,87 (t, 4H), 2,75 (t, 4H), 2,5 (br s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (s, 2H). MS (EI) para C₂₆H₂₅F₃N₃O₂: 594 (M-H).
- Ejemplo 3(dd).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilamino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,48 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 4,22 (br s, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,17 (dd, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,75 (dd, 2H), 2,48 (br s, 4H), 2,08 (s, 2H). MS (EI) para C₂₆H₂₃F₃N₃O₂: 592 (M-H).
- 50 **Ejemplo 3(ee).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1*S*,2*S*]-2-hidroxiciclopentil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,46 (dd, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 6,58-6,65 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,86-4,06 (m, 4H), 2,92-3,10 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,91-1,97 (m, 3H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H). MS (EI) para C₂₂H₂₃F₃N₃O₃: 560 (M-H).

- Ejemplo 3(ff).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1,2-dimetilpropil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,45 (dd, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 6,59-6,64 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 2H), 3,84-3,90 (m, 1H), 2,86-3,20 (m, 2H), 2,65 (br s, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,91 (dd, 6H). MS (EI) para C₂₂H₂₅F₃IN₃O₂: 546 (M-H).
- 5 **Ejemplo 3(gg).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-metil-2-(metiloxi)etil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,55 (dd, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 6,59-6,65 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,90-3,15 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,11 (d, 3H). MS (EI) para C₂₁H₂₃F₃IN₃O₃: 548 (M-H).
- 10 **Ejemplo 3(hh).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-etilpropil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,45 (dd, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 6,58-6,65 (m, 1H), 4,15-4,20 (m, 1H), 3,99-4,06 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,55-2,63 (m, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,48-1,58 (m, 4H), 0,92 (t, 6H). MS (EI) para C₂₂H₂₅F₃IN₃O₂: 546 (M-H).
- 15 **Ejemplo 3(ii).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,67 (br s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,91 (br s, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,82 (m, 1H). MS (EI) para C₂₀H₁₆F₃IN₃O₂: 529 (MH⁺).
- 20 **Ejemplo 3(jj).** 3-[[ciclopropilmetil]amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,47 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,91 (d, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,71 (m, 2H), 0,40 (m, 2H). MS (EI) para C₂₁H₂₁F₃IN₃O₂: 532 (MH⁺).
- 25 **Ejemplo 3(kk).** Hidrocloruro de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[fenilmetil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,47 (m, 5H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,24 (m, 3H), 4,08 (m, 2H), 3,96 (m, 1H). MS (EI) para C₂₄H₂₁F₃IN₃O₂: 568 (MH⁺).
- 30 **Ejemplo 3(mm).** 3-[[butilamino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,67 (dt, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,88 (q, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,59 (s, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,22-1,33 (m, 4H), 0,84 (t, 3H); MS (EI) para C₂₁H₂₃F₃IN₃O₂: 534 (MH⁺).
- 35 **Ejemplo 3(nn).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-etilpirrolidin-2-il]metil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,59 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,89 (q, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,39-2,45 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 1,97-2,13 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 0,97 (t, 3H); MS (EI) para C₂₄H₂₈F₃IN₃O₂: 589 (MH⁺).
- 40 **Ejemplo 3(oo).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-hidroxietil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,57 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,18 (q, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,42 (t, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,56 (dt, 2H), 1,91 (s, 2H); MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃IN₃O₃: 522 (MH⁺).
- 45 **Ejemplo 3(pp).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,70 (d, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,54 (t, 1H), 2,23 (t, 1H), 2,09 (s, 4H), 7,85 (s, 6H); MS (EI) para C₂₁H₂₄F₃IN₄O₂: 549 (MH⁺).
- 50 **Ejemplo 3(qq).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (dt, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,79 (d, 1H), 2,88-2,92 (m, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,93-2,04 (m, 2H), 1,75-1,83 (m, 3H), 1,54-1,70 (m, 3H), 1,20-1,37 (m, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₈F₃IN₄O₂: 589 (MH⁺).
- 55 **Ejemplo 3(rr).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,14 (q, 1H), 6,68 (dt, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,76 (q, 1H), 3,68 (q, 2H), 3,54-3,58 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,71-1,87 (m, 3H), 1,40-1,48 (m, 1H); MS (EI) para C₂₂H₂₃F₃IN₃O₃: 562 (MH⁺).
- 60 **Ejemplo 3(ss).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[3-pirrolidin-1-ilpropil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,34-2,37 (m, 4H), 1,86 (s, 8H), 1,64 (s, 2H), 1,46-1,53 (m, 1H); MS (EI) para C₂₄H₂₈F₃IN₄O₂: 589 (MH⁺).
- 65 **Ejemplo 3(tt).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(metiloxi)etil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,57 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,86 (d, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,63 (s, 4H), 1,88 (s, 2H); MS (EI) para C₂₀H₂₁F₃IN₃O₃: 536 (MH⁺).

- Ejemplo 3(uu).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(((1-metilpiperidin-4-il)metil]amino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,68 (t, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,68 (d, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,34 (d, 2H), 1,88 (s, 4H), 1,73 (t, 2H), 1,57 (d, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,05 (q, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₈F₃N₄O₃: 589 (MH⁺).
- 5 **Ejemplo 3(vv).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[4-(dimetilamino)butil]amino}metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,18 (q, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,44-2,47 (m, 2H), 2,28-2,33 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 6H), 1,29-1,35 (m, 4H); MS (EI) para C₂₃H₂₈F₃N₄O₂: 577 (MH⁺).
- 10 **Ejemplo 3(ww).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-furan-2-ilet]amino}metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,70 (d, 1H), 2,74 (d, 2H), 2,69 (d, 2H), 2,64 (s, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₁F₃N₃O₃: 572 (MH⁺).
- 15 **Ejemplo 3(xx).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-etilbutil]amino}metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,67 (dt, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,37 (d, 2H), 1,17-1,27 (m, 5H), 0,78 (t, 6H); MS (EI) para C₂₃H₂₇F₃N₃O₂: 562 (MH⁺).
- 20 **Ejemplo 3(yy).** [3-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]amino)propil]carbarnato de 1,1-dimetiletilo: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,17 (q, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,93 (q, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,46 (t, 2H), 1,36 (s, 9H); MS (EI) para C₂₅H₃₀F₃N₄O₄: 635 (MH⁺).
- 25 **Ejemplo 3(zz).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[pirrolidin-2-ilmetil]amino}metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,53 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (q, 1H), 6,67 (dt, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,96 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,34 (s, 6H), 1,73 (s, 1H), 1,35-1,39 (m, 1H); MS (EI) para C₂₂H₂₄F₃N₄O₂: 561 (MH⁺).
- 30 **Ejemplo 3(aaa).** 4-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]amino)metil]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,88 (t, 4H), 3,69 (d, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,60 (d, 2H), 1,47 (s, 1H), 1,39 (s, 10H), 0,90 (q, 2H); MS (EI) para C₂₈H₃₄F₃N₄O₄: 675 (MH⁺).
- 35 **Ejemplo 3(bbb).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-hidroxi]fenil]metil]amino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 7,05 (t, 2H), 6,64-6,72 (m, 3H), 4,07 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (d, 1H), 2,65 (s, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₁F₃N₃O₃: 584 (MH⁺).
- 40 **Ejemplo 3(ccc).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[3-hidroxi]fenil]metil]amino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,16 (q, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,64-6,72 (m, 3H), 6,60 (dd, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,69 (d, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,58 (d, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₁F₃N₃O₃: 584 (MH⁺).
- 45 **Ejemplo 3(ddd).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[4-hidroxi]fenil]metil]amino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,57 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,16 (q, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64-6,70 (m, 3H), 4,04 (d, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,68 (d, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,56 (d, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₁F₃N₃O₃: 584 (MH⁺).
- Ejemplo 3(eee).** 3-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]amino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,60 (s ancho, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,16 (q, 1H), 6,68 (t, 1H), 4,06 (q, 2H), 3,86 (t, 3H), 3,72 (dd, 1H), 3,60 (t, 1H), 3,36-3,43 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H), 2,80 (q, 1H), 2,62-2,72 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 0,82-0,90 (m, 1H); MS (EI) para C₂₃H₂₅F₃N₃O₅: 608 (MH⁺).
- 50 **Ejemplo 3(fff).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[piperidín-4-ilmetil]amino}metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,59 (s ancho, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,69 (d, 1H), 3,01 (d, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,43-2,56 (m, 1H), 2,35 (d, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,47 (s, 1H), 1,07 (q, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₆F₃N₄O₂: 575 (MH⁺).
- 55 **Ejemplo 3(ggg).** 3-({[3-aminopropil]amino}metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,61 (t, 3H), 2,53-2,56 (m, 1H), 1,49 (t, 1,49); MS (EI) para C₂₃H₂₆F₃N₄O₂: 535 (MH⁺).
- Ejemplo 3(hhh).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(4-metilpiperazín-1-il)fenil]metil]amino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,59 (s ancho, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,66 (dt, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,71 (d, 3H), 2,83 (s, 5H), 2,60 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS (EI) para C₂₉H₃₁F₃N₅O₂: 666 (MH⁺).

- Ejemplo 3(iii).** 3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,04 (s, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 2H), 6,80 (q, 1H), 6,57-6,63 (m, 1H), 5,28 (s ancho, 2H), 4,38 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,21 (d, 2H); MS (EI) para C₂₄H₁₉F₃IN₅O₂: 594 (MH⁺).
- 5 **Ejemplo 3(jjj).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1*H*-imidazol-2-ilamino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 12,12 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,19 (q, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,71 (dt, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,82 (d, 2H); MS (EI) para C₂₄H₁₇F₃IN₅O₂: 544 (MH⁺).
- 10 **Ejemplo 3(kkk).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{2-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]etil}azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,58 (br s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 6,68 (ddd, 1H), 5,82 (br s, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,76 (d, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H); MS (EI) para C₂₀H₁₆F₈IN₃O₂: 610 (MH⁺).
- 15 **Ejemplo 3(mmm).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]etil}azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,58 (br s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 6,68 (ddd, 1H), 5,76 (br s, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,70 (d, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,41-2,26 (m, 2H); MS (EI) para C₂₀H₁₈F₆IN₃O₂: 574 (MH⁺).
- 20 **Ejemplo 3(nnn).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,61-8,56 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,37-7,07 (m, 8H), 6,71-6,64 (m, 1H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,73-1,63 (m, 1H); MS (EI) para C₂₆H₂₃F₃IN₃O₂: 594 (MH⁺).
- 25 **Ejemplo 3(ooo).** Sal acetato de 3-[(ciclooctilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,72-3,67 (m, 1H), 2,60 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,64-1,22 (m, 15H); MS (EI) para C₂₅H₂₉F₃IN₃O₂: 588 (MH⁺).
- 30 **Ejemplo 3(ppp).** Sal acetato de 3-[(cicloheptilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,55 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 1H), 2,60 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,70-1,13 (m, 13H); MS (EI) para C₂₄H₂₇F₃IN₃O₂: 574 (MH⁺).
- 35 **Ejemplo 3(qqq).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-piridin-3-iletíl)amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,58 (s, 1H), 8,42-8,37 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 6H), 1,90 (s, 3H); MS (EI) para C₂₄H₂₂F₃IN₄O₂: 583 (MH⁺).
- 40 **Ejemplo 3(rrr).** Sal acetato de *N*-ciclohexil-N₂-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]-2-metilalaninamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,66 (br s 1H), 8,55 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 6,60 (br s, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,12 (br s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,74-1,42 (m, 11H), 1,31-1,02 (m, 6H); MS (EI) para C₂₇H₃₂F₃IN₄O₃: 645 (MH⁺).
- 45 **Ejemplo 3(sss).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 4H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,36 (d, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,57-1,50 (m, 3H), 1,13-1,02 (m, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₅F₃IN₃O₃: 576 (MH⁺).
- 50 **Ejemplo 3(ttt).** Sal trifluoroacetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-dimetilamino)-1-metiletíl]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,59-8,54 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,71-6,63 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 2,70-2,50 (m, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,88 (s, 2H), 0,85-0,82 (m, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₆F₃IN₄O₂: 563 (MH⁺).
- Ejemplo 3(uuu).** Sal trifluoroacetato de *N*-ciclopropil-1-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]amino)ciclopentanocarboxamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,80 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,74-6,58 (m, 2H), 4,26-3,82 (m, 4H), 3,10 (br s, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,11-1,88 (m, 4H), 1,82-1,61 (m, 4H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,52-0,48 (m, 2H); MS (EI) para C₂₆H₂₈F₃IN₄O₃: 629 (MH⁺).
- Ejemplo 3(vvv).** Sal acetato de N₂-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]-*N*-etil-2-metilalaninamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,60 (s, 1H), 7,60-7,72 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,47 (br s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,09 (s, 6H), 0,94 (t, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₆F₃IN₄O₃: 591 (MH⁺).

- Ejemplo 3(www).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-metilhidrazino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,54 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); MS (EI) para C₁₈H₁₈F₃IN₄O₂: 507 (MH⁺).
- 5 **Ejemplo 3(xxx).** Sal acetato de 3-[(azetidín-3-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,57 (d, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 3H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 2H), 1,90 (s, 3H); MS (EI) para C₂₀H₂₀F₃IN₄O₂: 533 (MH⁺).
- 10 **Ejemplo 3(yyy).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,60 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,74-3,70 (m, 1H), 1,90 (s, 3H); MS (EI) para C₂₀H₁₆F₃IN₄O₂S: 561 (MH⁺).
- 15 **Ejemplo 3(zzz).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[3-(metiloxi)fenil]amino}metil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,57 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,21-6,17 (m, 2H), 6,14-6,10 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,49-5,44 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,21 (d, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₁F₃IN₃O₃: 584 (MH⁺).
- 20 **Ejemplo 3(ab).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]amino}metil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39-7,30 (d, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 3H), 6,55 (d, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,13 (d, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₁F₃IN₃O₃: 584 (MH⁺).
- 25 **Ejemplo 3(ac).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(etiloxi)etil]amino}metil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,24-4,16 (d, 1H), 4,08-3,98 (t, 2H), 3,92-3,85 (d, 1H), 3,60-3,55 (t, 2H), 3,54-3,47 (q, 2H), 3,01-2,96 (s, 2H), 2,94-2,89 (t, 2H), 1,20-1,15 (t, 3H); MS (EI) para C₂₁H₂₃F₃IN₃O₃: 550 (MH⁺).
- 30 **Ejemplo 3(ad).** Sal acetato de 3-({[2,2-bis(metiloxi)etil]amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,32 (d, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,08-7,00 (q, 1H), 6,65-6,57 (t, 1H), 4,48-4,42 (t, 1H), 4,20-4,11 (d, 1H), 4,02-3,93 (t, 2H), 3,86-3,80 (d, 1H), 3,38-3,34 (s, 6H), 2,84-2,80 (s, 2H), 2,75-2,70 (d, 2H), 1,93-1,87 (s, 3H); MS (EI) para C₂₁H₂₃F₃IN₃O₄: 566 (MH⁺).
- 35 **Ejemplo 3(ae).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[3-(hidroxipropil)amino]metil}azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,00 (q, 1H), 6,66-6,58 (t, 1H), 4,31-4,23 (d, 1H), 4,16-4,05 (t, 2H), 3,99-3,89 (d, 1H), 3,70-3,64 (t, 2H), 3,26-3,22 (s, 2H), 3,11-3,04 (t, 2H), 1,93-1,89 (s, 3H), 1,89-1,82 (t, 3H); MS (EI) para C₂₀H₂₁F₃IN₃O₃: 536 (MH⁺).
- 40 **Ejemplo 3(af).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(piridín-4-iletíl)amino]metil}azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,36-8,32 (d, 2H), 7,38-7,33 (d, 1H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,00-6,91 (q, 1H), 4,12-4,04 (d, 1H), 3,96-3,88 (t, 2H), 3,80-3,73 (d, 2H), 2,92-2,74 (m, 6H), 1,87-1,84 (s, 3H); MS (EI) para C₂₄H₂₂F₃IN₄O₂: 583 (MH⁺).
- 45 **Ejemplo 3(ag).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[1-(fenilmetil)pirrolidín-3-il]amino}metil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,47-7,24 (m, 8H), 7,08-7,00 (q, 1H), 6,64-6,57 (t, 1H), 4,19-4,11 (d, 1H), 4,05-3,81 (m, 5H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,91-2,76 (m, 3H), 1,93-1,91 (s, 3H), 1,82-1,71 (m, 1H); MS (EI) para C₂₈H₂₈F₃IN₄O₂: 637 (MH⁺).
- 50 **Ejemplo 3(ah).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(2-tienil)etil]amino}metil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,47-7,42 (d, 1H), 7,36-7,31 (d, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,21-7,17 (d, 1H), 7,08-7,00 (q, 1H), 6,93-6,89 (t, 1H), 6,86-6,83 (d, 1H), 6,64-6,57 (t, 1H), 4,18-4,11 (d, 1H), 4,01-3,93 (t, 2H), 3,85-3,78 (d, 1H), 3,04-2,97 (t, 2H), 2,92-2,87 (t, 2H), 2,82-2,78 (s, 2H), 1,92-1,87 (s, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₁F₃IN₃O₂S: 588 (MH⁺).
- 55 **Ejemplo 3(ai).** Sal acetato de 3-({[2-bis(1-metiletíl)amino]etil}amino)metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,18-4,13 (d, 1H), 4,06-3,98 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 2H), 3,57-3,47 (q, 2H), 3,05-2,99 (t, 2H), 2,92-2,85 (t, 4H), 1,92-1,88 (s, 3H), 1,28-1,22 (d, 12H); MS (EI) para C₂₅H₃₂F₃IN₄O₂: 605 (MH⁺).
- 50 **Ejemplo 3(aj).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(feniloxi)etil]amino}metil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,36-7,31 (d, 1H), 7,26-7,22 (d, 1H), 7,20-7,13 (m, 3H), 6,97-6,89 (t, 1H), 6,86-6,80 (m, 3H), 6,54-6,47 (t, 1H), 4,13-4,07 (d, 1H), 4,01-3,96 (t, 2H), 3,79-3,74 (d, 1H), 2,97-2,91 (t, 2H), 2,84-2,79 (s, 2H), 1,84-1,81 (s, 3H); MS (EI) para C₂₅H₂₃F₃IN₃O₃: 598 (MH⁺).
- 55 **Ejemplo 3(ak).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(hidroxipropil)amino]metil}azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (q,

1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,27-4,19 (d, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,15-3,00 (t, 2H), 3,57-3,47 (q, 2H), 3,15-3,00 (t, 2H), 2,87-2,81 (d, 1H), 2,72-2,64 (t, 1H), 1,94-1,91 (s, 3H), 1,19-1,15 (d, 3H); MS (EI) para $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_3$: 536 (MH⁺).

5 **Ejemplo 3(am).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-[(1-metiletil)oxi]etil]amino]metil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,21-4,13 (d, 1H), 4,04-3,95 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 1H), 3,64-3,51 (m, 3H), 2,89-2,84 (s, 2H), 2,83-2,77 (t, 2H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,15-1,12 (d, 6H); MS (EI) para $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_3$: 564 (MH⁺).

10 **Ejemplo 3(an).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-(1-etilpiperidin-3-il)amino]metil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,17-4,10 (d, 1H), 4,04-3,95 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 1H), 3,24-3,06 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 6H), 2,76-2,46 (m, 2H), 1,93-1,90 (s, 3H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,44-1,31 (m, 1H), 1,28-1,20 (t, 3H); MS (EI) para $C_{24}H_{28}F_3IN_4O_2$: 589 (MH⁺).

15 **Ejemplo 3(ao).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]amino]metil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,20-4,13 (d, 1H), 4,00-3,90 (t, 2H), 3,83-3,75 (d, 1H), 2,84-2,78 (s, 2H), 2,53-2,48 (s, 2H), 1,93-1,87 (s, 3H); MS (EI) para $C_{21}H_{19}F_3IN_5O_3$: 574 (MH⁺).

Ejemplo 3(ap). Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-(1-metilbutil)amino]metil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,33 (d, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,25-4,19 (d, 1H), 4,12-4,02 (t, 2H), 3,96-3,90 (d, 1H), 3,16-2,96 (m, 3H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,49-1,29 (m, 3H), 1,23-1,18 (d, 3H), 0,99-0,92 (t, 3H); MS (EI) para $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$: 548 (MH⁺).

20 **Ejemplo 3(aq).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-(1-metilpropil)amino]metil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,27-4,20 (d, 1H), 4,14-4,03 (t, 2H), 3,98-3,92 (d, 1H), 3,20-3,16 (s, 2H), 3,07-2,97 (m, 1H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,26-1,22 (d, 3H), 1,00-0,94 (t, 3H); MS (EI) para $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$: 534 (MH⁺).

25 **Ejemplo 3(ar).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(2-metilbutil)amino]metil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,26-4,19 (d, 1H), 4,10-4,01 (t, 2H), 3,94-3,87 (d, 1H), 3,05-2,99 (s, 2H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,24-1,12 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 6H); MS (EI) para $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$: 548 (MH⁺).

30 **Ejemplo 3(as).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[pentilamino]metil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,29-4,23 (d, 1H), 4,15-4,05 (t, 2H), 3,98-3,90 (d, 1H), 3,21-3,18 (s, 2H), 2,93-2,86 (m, 2H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 4H), 0,97-0,90 (t, 3H); MS (EI) para $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$: 548 (MH⁺).

35 **Ejemplo 3(at).** Sal acetato de 3-[[ciclohexilamino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,34 (d, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,25-4,19 (d, 1H), 4,14-4,03 (t, 2H), 3,98-3,90 (d, 1H), 3,21-3,18 (s, 2H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,07-2,00 (d, 2H), 1,92-1,90 (s, 3H), 1,89-1,82 (d, 2H), 1,73-1,66 (d, 1H), 1,42-1,14 (m, 5H); MS (EI) para $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_2$: 560 (MH⁺).

40 **Ejemplo 3(au).** Sal acetato de 3-[[azepan-3-ilamino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,19-4,13 (d, 1H), 4,05-3,95 (t, 2H), 3,90-3,81 (d, 1H), 3,37-3,34 (s, 2H), 3,22-3,03 (m, 2H), 2,91-2,64 (m, 3H), 1,93-1,89 (s, 3H), 1,88-1,52 (m, 6H); MS (EI) para $C_{23}H_{26}F_3IN_4O_2$: 575 (MH⁺).

45 **Ejemplo 3(av).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,58-7,54 (d, 1H), 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,14-6,99 (m, 4H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,25-4,19 (d, 1H), 4,10-4,02 (t, 2H), 3,95-3,88 (d, 1H), 3,23-3,03 (m, 9H), 1,94-1,92 (s, 3H); MS (EI) para $C_{27}H_{26}F_3IN_4O_2$: 623 (MH⁺).

50 **Ejemplo 3(aw).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1,3,5-triazin-2-ilamino]metil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,48-8,46 (s, 1H), 8,36-8,34 (s, 1H), 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,06-6,98 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,24-4,18 (d, 1H), 4,10-3,96 (t, 2H), 3,84-3,78 (d, 1H), 3,69-3,67 (s, 2H), 1,99-1,97 (s, 3H); MS (EI) para $C_{20}H_{16}F_3IN_6O_2$: 557 (MH⁺).

55 **Ejemplo 3(ax).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[4-hidroxiciclohexil]amino]metil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,22-4,15 (d, 1H), 4,08-3,99 (t, 2H), 3,93-3,87 (d, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,05-3,02 (s, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 4H), 1,93-1,89 (s, 3H), 1,35-1,23 (m, 4H); MS (EI) para $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$: 576 (MH⁺).

- Ejemplo 3(ay).** Sal acetato de 3-[(ciclopent-3-en-1-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 5,70-5,65 (s, 2H), 4,20-4,14 (d, 1H), 4,03-3,95 (t, 2H), 3,90-3,81 (d, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,90-2,86 (s, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,93-1,89 (s, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₁F₃IN₃O₂: 544 (MH⁺).
- 5 **Ejemplo 3(az).** Sal acetato de *N*-[4-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]metil]amino]fenil]acetamida: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,65-6,55 (m, 3H), 4,22-4,16 (d, 1H), 4,08-3,98 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 1H), 3,28-3,24 (s, 2H), 2,08-2,05 (s, 3H), 2,91-2,64 (m, 3H), 1,93-1,89 (s, 3H); MS (EI) para C₂₅H₂₂F₃IN₄O₃: 611 (MH⁺).
- 10 **Ejemplo 3(ba).** Sal acetato de *N*-[3-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]metil]amino]fenil]acetamida: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 3H), 6,72-6,68 (d, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 6,40-6,35 (d, 1H), 4,24-4,18 (d, 1H), 4,08-3,98 (t, 2H), 3,87-3,81 (d, 1H), 3,28-3,25 (s, 2H), 2,10-2,07 (s, 3H), 1,97-1,95 (s, 3H); MS (EI) para C₂₅H₂₂F₃IN₄O₃: 611 (MH⁺).
- 15 **Ejemplo 3(bc).** Sal acetato de (1R,2S)-4-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]metil]amino)ciclopentano-1,2-diol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,58-8,54 (s, 1H), 7,61-7,53 (d, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,71-6,63 (t, 1H), 5,58-5,64 (s, 1H), 5,63-5,58 (s, 1H), 4,06-4,01 (d, 1H), 3,90-3,84 (t, 2H), 3,72-3,66 (d, 1H), 3,31-3,26 (m, 3H), 2,61-2,57 (s, 2H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,02-1,93 (dd, 2H), 1,91-1,88 (s, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₃F₃IN₃O₄: 578 (MH⁺).
- 20 **Ejemplo 3(bd).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[1-(hidroximetil)ciclohexil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,22-4,15 (d, 1H), 4,08-3,99 (t, 2H), 3,89-3,83 (d, 1H), 3,49-3,45 (s, 2H), 2,86-2,80 (s, 2H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,67-1,34 (m, 10H); MS (EI) para C₂₄H₂₇F₃IN₃O₃: 590 (MH⁺).
- 25 **Ejemplo 3(be).** Sal acetato de 3-({[3-clorofenil]amino]metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,65-6,55 (m, 3H), 6,53-6,44 (d, 1H), 4,22-4,15 (d, 1H), 4,06-3,98 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 1H), 3,27-3,24 (s, 2H), 1,91-1,89 (s, 3H); MS (EI) para C₂₃H₁₈ClF₃IN₃O₂: 588 (MH⁺).
- 30 **Ejemplo 3(bf).** Sal acetato de 3-({[4-clorofenil]amino]metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,45-7,40 (d, 1H), 7,35-7,30 (d, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 3H), 6,62-6,54 (m, 3H), 6,53-6,44 (d, 1H), 4,22-4,15 (d, 1H), 4,06-3,98 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 1H), 3,26-3,22 (s, 2H), 1,96-1,94 (s, 3H); MS (EI) para C₂₃H₁₈ClF₃IN₃O₂: 588 (MH⁺).
- 35 **Ejemplo 3(bg).** Sal acetato de 3-[(5-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,38-7,33 (d, 1H), 7,28-7,24 (d, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,98-6,90 (q, 1H), 6,56-6,49 (t, 1H), 5,16-5,14 (s, 1H), 4,36-4,30 (d, 1H), 4,22-4,16 (d, 1H), 3,99-3,97 (s, 1H), 3,95-3,90 (d, 1H), 3,77-3,71 (d, 1H), 1,96-1,92 (s, 3H), 1,85-1,82 (s, 3H); MS (EI) para C₂₁H₁₉F₃IN₅O₂: 558 (MH⁺).
- 40 **Ejemplo 3(bh).** Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[5-metil-1*H*-pirazol-3-il]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,38-7,33 (d, 1H), 7,28-7,24 (d, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,98-6,90 (q, 1H), 6,56-6,49 (t, 1H), 5,22-5,19 (s, 1H), 4,15-4,08 (d, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,75-3,68 (d, 1H), 3,20-3,18 (s, 2H), 2,07-2,05 (s, 3H), 1,85-1,82 (s, 3H); MS (EI) para C₂₁H₁₉F₃IN₅O₂: 558 (MH⁺).
- 45 **Ejemplo 3(bi).** 3-[(dietilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,54 (s, 1H), 7,58-7,55 (dd, 1H), 7,38-7,35 (dt, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 5,56 (b, 1H), 4,06-4,04 (d, 1H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,72-3,69 (d, 1H), 2,51-2,49 (m, 6H), 0,86-0,83 (t, 6H); MS (EI) para C₂₁H₂₃F₃IN₃O₂: 534 (MH⁺).
- 50 **Ejemplo 3(bj).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(dimetilamino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,59-7,56 (dd, 1H), 7,38-7,36 (dt, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 5,55 (b, 1H), 4,07-4,05 (d, 1H), 3,89-3,84 (t, 2H), 3,74-3,719 (d, 1H), 2,46 (m, 2H), 2,19 (br s, 6H); MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃IN₃O₂: 506 (MH⁺).
- 55 **Ejemplo 3(bk).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-hidroxi-1,1-dimetiletil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,40 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,22-4,11 (br m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 1,32 (s, 6H); MS (EI) para C₂₁H₂₃F₃IN₃O₃: 550 (MH⁺).
- 50 **Ejemplo 3(bm).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(prop-2-en-1-ilamino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,47 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 5,88-5,78 (m, 1H), 5,00-5,12 (m, 2H), 4,13 (br m, 4H), 3,26 (d, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,02 (s, 1H); MS (EI) para C₂₁H₁₉F₃IN₃O₂: 518 (MH⁺).
- 55 **Ejemplo 3(bn).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,45 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-

6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,26-4,04 (m, 4H), 3,95 (dd, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 8H); MS (EI) para $C_{24}H_{27}F_3IN_3O_3$: 590 (MH⁺).

Ejemplo 3(bo). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,20 (br, 1H), 4,07 (br, 1H), 2,92 (s, 2H), 1,58 (m, 4H), 0,92 (dd, 6h); MS (EI) para $C_{22}H_{21}F_3IN_3O_2$: 572 (MH⁺).

Ejemplo 3(bp). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,33-7,14 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,42 (m, 1H) 2,02 (AcOH; s, 3H), 1,86 (m, 4H); MS (EI) para $C_{22}H_{21}F_3IN_5O_2$: 572 (MH⁺).

Ejemplo 3(bq). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[3-(etiloxi)propil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,26-4,03 (br m, 4H), 3,53-3,44 (m, 4H), 2,92-2,73 (m, 4H), 1,72 (m, 2H) 1,18 (t, 3H); MS (EI) para $C_{22}H_{23}F_3IN_3O_3$: 564 (MH⁺).

Ejemplo 3(br). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[3,3-dimetilbutil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,18 (br, 3H), 3,15 (s, 2H), 2,71 (m, 2H) 2,05 (AcOH; s, 3H), 1,43 (m, 2H), 0,90 (s, 9H); MS (EI) para $C_{23}H_{27}F_3IN_3O_2$: 562 (MH⁺).

Ejemplo 3(bs). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[3-metilbutil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 4,27-3,61 (br m, 6H), 2,98 (m, 2H), 2,72 (t, 2H) 2,05 (AcOH; s, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 0,90 (d, 6H); MS (EI) para $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$: 547 (MH⁺).

Ejemplo 3(bt). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[3-(dimetilamino)propil]amino]metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para $C_{22}H_{26}F_3IN_4O_2$: 563 (MH⁺).

Ejemplo 3(bu). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 4,24-4,00 (br m, 6H), 2,84 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,94 (m, 2H); MS (EI) para $C_{23}H_{21}F_3IN_5O_2$: 586 (MH⁺).

Ejemplo 3(bv). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(metiltio)etil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 4,26-4,03 (br m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,08 (s, 3H); MS (EI) para $C_{23}H_{21}F_3IN_3O_2S$: 552 (MH⁺).

Ejemplo 3(bw). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1,1,3,3-tetrametilbutil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,25-4,01 (br m, 4H), 2,82 (s, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 0,90 (s, 9H); MS (EI) para $C_{25}H_{31}F_3IN_3O_2$: 590 (MH⁺).

Ejemplo 3(bx). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1,1-dimetilpropil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,50 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 4,27-4,01 (br m, 4H), 2,82 (s, 2H), 1,46 (s, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,89 (s, 3H); MS (EI) para $C_{22}H_{21}F_3IN_4O_3$: 548 (MH⁺).

Ejemplo 3(by). 3-[[3-amino-2-hidroxipropil]amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $C_{23}H_{22}F_3IN_4O_3$: 551 (MH⁺).

Ejemplo 3(bz). 1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]pirrolidín-3-ol: MS (EI) para $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_3$: 548 (MH⁺).

Ejemplo 3(ca). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-((2*S*)-2-[[metiloxi]metil]pirrolidín-1-il)metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$: 576 (MH⁺).

Ejemplo 3(cb). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-hidroxifenil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,89-5,98 (m, 6H), 4,92 (s, 1H), 4,28-4,05 (br m, 4H), 3,44 (s, 2H); MS (EI) para $C_{23}H_{19}F_3IN_3O_3$: 570 (MH⁺).

Ejemplo 3(cd). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[4-hidroxifenil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40-7,05 (m, 4H), 6,72 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,42 (d, 1H) 4,04-3,98 (m, 4H), 3,18 (s, 2H); MS (EI) para $C_{23}H_{19}F_3IN_3O_3$: 570 (MH⁺).

- Ejemplo 3(ce).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[3-hidroxifenil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,52 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 6,15 (d, 1H) 6,09-6,01 (m, 3H), 4,16-3,95 (br m, 4H), 3,22 (d, 2H) 2,15 (AcOH; s, 3H); MS (EI) para C₂₃H₁₉F₃N₃O₃: 570 (MH⁺).
- 5 **Ejemplo 3(cf).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(feniloxi)metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para C₂₃H₁₈F₃N₂O₃: 555 (MH⁺).
- Ejemplo 3(cg).** 3-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]amino]propano-1,2-diol: MS (EI) para C₂₀H₂₁F₃N₃O₄: 552 (MH⁺).
- 10 **Ejemplo 3(ch).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(feniltio)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 7,45-7,23 (m, 5H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,14-3,92 (br m, 4H), 3,33 (s, 2H); MS (EI) para C₂₃H₁₈F₃N₂O₃: 571 (MH⁺).
- Ejemplo 3(ci).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[4-hidroxi]butil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,43 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,26-4,04 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,73 (s, 2H); MS (EI) para C₂₁H₂₃F₃N₃O₃: 550 (MH⁺).
- 15 **Ejemplo 3(cj).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-hidroxi]etil]oxi]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,51 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 4,21-4,05 (br m, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,66 (m, 2H); MS (EI) para C₁₉H₁₈F₃N₂O₄: 523 (MH⁺).
- Ejemplo 3(ck).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1S,2S]-2-hidroxiciclohexil]amino]metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para C₂₃H₂₅F₃N₃O₃: 576 (MH⁺).
- 20 **Ejemplo 3(cm).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1,1-dimetil-2-pirrolidín-1-iletil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,25-4,07 (br m, 4H), 2,88 (d, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,05 (AcOH; s, 3H); MS (EI) para C₂₅H₃₀F₃N₄O₂: 603 (MH⁺).
- Ejemplo 3(cn).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-metil-1H-imidazol-4-il]metil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,50 (s, 1H), 7,41-7,11 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 4,12-3,98 (br m, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,08 (AcOH; s, 4H), 2,05 (AcOH; s, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₁F₃N₅O₂: 572 (MH⁺).
- 25 **Ejemplo 3(co).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,45 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,18-4,02 (m, 4H), 3,3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,90 (s, 1H), 2,05 (AcOH; s, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₁F₃N₅O₂: 572 (MH⁺).
- 30 **Ejemplo 3(cp).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2S]-2-(metiloxi)ciclopentil]amino]metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para C₂₃H₂₅F₃N₃O₃: 576 (MH⁺).
- Ejemplo 3(cq).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1R]-2-hidroxiciclohexil]amino]metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para C₂₃H₂₅F₃N₃O₃: 576 (MH⁺).
- 35 **Ejemplo 3(cr).** N-[3-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]amino]fenil]metanosulfonamida: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 7,33 (dd, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,03-5,98 (m, 2H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,08-3,77 (br m, 5H), 2,88 (s, 3H); MS (EI) para C₂₄H₂₂F₃N₄O₄S: 647 (MH⁺).
- Ejemplo 3(cs).** 3-[[4-aminofenil]amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,64-6,53 (m, 5H), 4,22-4,04 (br m, 4H), 3,34 (s, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₀F₃N₄O₂: 569 (MH⁺).
- 40 **Ejemplo 3(ct).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-hidroxi-2-metil]ciclopentil]amino]metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para C₂₃H₂₅F₃N₃O₃: 576 (MH⁺).
- Ejemplo 3(cu).** 3-[[ciclopentil]amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,44 (dd, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,09-6,99 (m, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,37-1,22 (m, 2H). MS (EI) para C₂₂H₂₃F₃N₃O₂: 546 (MH⁺).
- 45 **Ejemplo 3(cv).** Acetato (sal) de 3-[[ciclohexil]metil]amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD): 7,46 (dd, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 1H), 6,67-6,57 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 4,12-3,97 (m, 2H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3 (s, 2H), 2,62 (d, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,82-1,45 (m, 6H), 1,40-1,07 (m, 3H), 1,04-0,80 (m, 2H). MS (EI) para C₂₄H₂₇F₃N₃O₂: 574 (MH⁺).
- 50

Ejemplo 3(cw). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(propilamino)metil]azetidina-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,56 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,32 (m, 2H), 0,81 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_2$: 520 (MH^+).

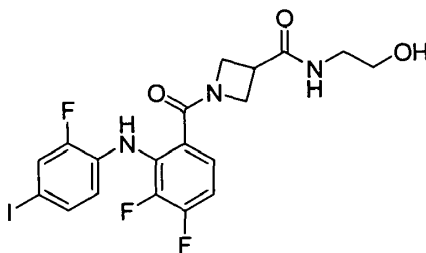
5 **Ejemplo 3(cx).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-metilpropil)amino]metil]azetidina-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,56 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,70 (d, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,27 (d, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 0,79 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_2$: 534 (MH^+).

10 **Ejemplo 3(cy).** (2xi)-2-desoxi-2-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidina-3-il]metil]amino)-beta-D-arabino-hexopiranosido de metilo: ^1H RMN (400 MHz, d_4 -metanol, mezcla ~3:1 de anómeros): δ 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (q, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,19-5,92 (m, 4H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,56-3,18 (m, 5H), 2,99-2,82 (m, 3H), 2,56 (m, 0,25H), 2,29 (m, 0,75H) MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_7$: 652 (M-H).

15 **Ejemplo 3(cz).** Sal acetato de 3-[[3-(dietilamino)propil]amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,00 (q, 1H), 6,66-6,58 (t, 1H), 4,24-4,16 (d, 1H), 4,11-3,99 (t, 2H), 3,92-3,85 (d, 1H), 3,10-3,02 (m, 8H), 2,99-2,96 (s, 2H), 2,92-2,87 (t, 2H), 1,93-1,87 (s, 3H), 1,27-1,20 (t, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{I}\text{N}_4\text{O}_2$: 591 (MH^+).

Ejemplo 4

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2-hidroxi)etil]azetidina-3-carboxamida



20 A una disolución de ácido 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxílico (15 mg, 0,03 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los del Ejemplo 1, en *N,N*-dimetilformamida (2,00 mL) se añadió HBTU (38 mg, 0,10 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de 2-aminoetanol (3,6 μL , 0,06 mmoles) y *N*-metilmorfolina (110 μL , 1,00 mmol). La mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 3 d, después se diluyó la mezcla con cloroformo (20 mL), y se lavó con agua (30 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con cloroformo (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta presión para rendir el compuesto del título (9,20 mg, 58 %) como la sal del ácido trifluoroacético: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): 8,54 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,66 (br, 1H), 4,40-4,24 (br, 3H), 3,83-3,23 (br m, 7H), 1,18 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_3$: 542 (MNA^+).

30 Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

35 **Ejemplo 4(a):** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(3,4-dihidroxi)etil]azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,55 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,78-6,84 (m, 1H), 6,59-6,65 (m, 1H), 6,14 (br s, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 3H), 3,60-3,80 (m, 3H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,20-3,32 (m, 2H), 1,96 (br s, 1H), 1,18-1,28 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_4$: 562 (M-H).

Ejemplo 4(b): *N*-butil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): 8,53 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,57 (br, 1H), 4,29 (br m, 3H), 3,27 (m, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 0,92 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_2$: 532 (MH^+), 554 (MNA^+).

40 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-prop-2-en-1-il]azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): 8,54 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,17,7,12 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 5,88-5,77 (m, 1H), 5,57 (br, 1H), 5,21-5,16 (m, 2H), 4,59 (br, 1H), 4,30 (br m, 3H), 3,9 (tt, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_2$: 516 (MH^+), 538 (MNA^+).

45 **Ejemplo 4(c):** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-etil]azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): 8,54 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 5,55 (br s, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,28 (br m, 1H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 1H), 1,15 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_2$: 504 (MH^+), 526 (MNA^+).

Ejemplo 4(d): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2-hidroxi-etil)azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): 8,50 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,57 (br, 1H), 4,28 (br, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,18 (br, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_3$: 542 (MNa^+).

5 **Ejemplo 4(e):** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2-piperidin-1-ilet)azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): 11,28 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,42 (b, 1H), 4,26 (br m, 3H), 3,68 (br s, 2H), 3,58 (br d, 2H), 3,36 (br m, 1H), 3,17 (br s, 1H), 2,63 (m, 4H), 1,92 (m, 5H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{I}\text{N}_4\text{O}_2$: 587 (MH^+).

10 **Ejemplo 4(f):** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): 8,52 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41-7,27 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 4,37 (br, 3H), 3,43 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_2$: 574 (MNa^+).

15 **Ejemplo 4(g):** N-[2-(dietilamino)etil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): 11,43 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,44-4,22 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 5H), 1,33 (t, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_2$: 575 (MH^+).

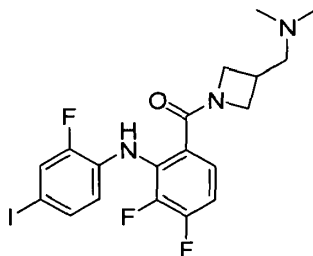
Ejemplo 4(h): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-[(2,3-dihidroxi)propil]oxi]azetidina-3-carboxamida: MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_5$: 566 (MH^+).

20 **Ejemplo 4(i):** 1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2,3-dihidroxi)propil]azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,40 (br s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,30 (br d, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,89-6,76 (m, 2H), 6,58 (ddd, 1H), 4,58-4,40 (br, 1H), 4,27 (br t, 2H), 4,22-4,14 (br, 1H), 4,08-3,12 (m, 5H), 2,18-1,82 (br, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_4$: 550 (MH^+).

Ejemplo 4(j): 1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-hidroxi]azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,23-8,10 (b, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,52-4,38 (b, 1H), 4,32-4,08 (m, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_3$: 492 (MH^+).

25 **Ejemplo 5**

6-({3-(dimetilamino)metil]azetidín-1-il}carbonil)-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina



30 Una mezcla de ácido 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxílico (196 mg, 0,41 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los del Ejemplo 1, trietilamina (58 μL , 0,41 mmoles), PyBOP (213 mg, 0,41 mmoles) y borohidruro de sodio (48 mg, 1,24 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se repartió entre ácido cítrico acuoso al 20 % y acetato de etilo. La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un residuo incoloro que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 60 % en hexanos, el producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 48 mg, 0,11 mmoles (25 %) de [1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]metanol como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,44 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,03 (d, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{I}\text{N}_2\text{O}$: 463 (MH^+).

40 Una disolución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]metanol (48 mg, 0,11 mmoles), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (18 mg, 0,16 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (10 μL , 0,13 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se repartió entonces entre agua y acetato de etilo. La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un residuo incoloro que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 70 % en hexanos, el producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 28 mg, 0,05 mmoles (47 %) de metanosulfonato de [1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]metilo como un residuo incoloro que se disolvió inmediatamente en dimetil éter de etilen glicol (2 mL). A la disolución se añadió dimetilamina (exceso) y la disolución se agitó en un tubo sellado a 50 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. El producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 12 mg, 0,02 mmoles (40 %) de sal acetato de 6-({3-[dimetilamino]metil]azetidín-1-il}carbonil)-2,3-

difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,54 (br s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,99-3,76 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,39 (d, 2H), 1,85 (s, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 490 (MH^+).

5 Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 5(a): 2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-[(3-[(1-metiletil)amino]metil)azetidín-1-il]carbonil]anilina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,54 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 6,76-6,82 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 2,69-2,85 (m, 4H), 1,05 (d, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 502 (M-H).

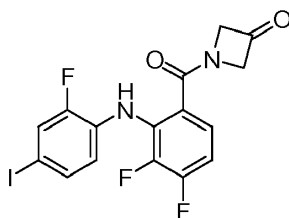
10 **Ejemplo 5(b):** 2-[[1-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidín-2-il]metil]amino]etanol: MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 506 (MH^+).

Ejemplo 5(c): *N*-[[1-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidín-2-il]metil]etano-1,2-diamina: MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}$: 505 (MH^+).

15 **Ejemplo 5(d):** sal acetato de 6-[(3-[dimetilamino]metil)azetidín-1-il]carbonil]-2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina: ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,54 (br s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,99-3,76 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,39 (d, 2H), 1,85 (s, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 490 (MH^+).

Ejemplo 6

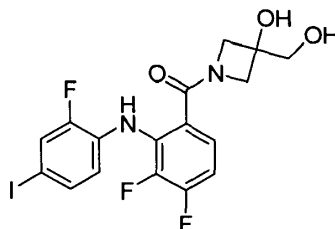
1-[(3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidín-3-ona



20 Se disolvió 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidín-3-ol (132 mg, 0,295 mmoles) similar a los del Ejemplo 1, en diclorometano (8 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió peryodinato de Dess-Martin (187 mg, 0,441 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se paró con disolución de bicarbonato de sodio saturado: disolución de tiosulfato de sodio al 10 % (1:1; 6 mL) y se diluyó con acetato de etilo. La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 40-50 % en hexanos) proporcionó 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidín-3-ona (122 mg, 0,273 mmoles, 93 % de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,43 (br s, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,86 (ddd, 1H), 6,64 (ddd, 1H), 4,94-4,93 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_2$: 447 (MH^+).

30 Ejemplo 7

1-[(3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-(hidroximetil)azetidín-3-ol



35 Se trató bromuro de metil trifenilfosfonio (508 mg, 1,42 mmoles) con *tert*-butóxido de potasio (159 mg, 1,42 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0 °C durante 10 minutos. Se disolvió 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidín-3-ona (270 mg, 0,605 mmoles), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 6, en tetrahidrofurano (2 mL) y se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después la mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 20 % en hexanos) proporcionó 2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-[(3-metilidenazetidín-1-il)carbonil]anilina (57 mg, 0,128 mmoles, 21 % de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,56 (br s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H),

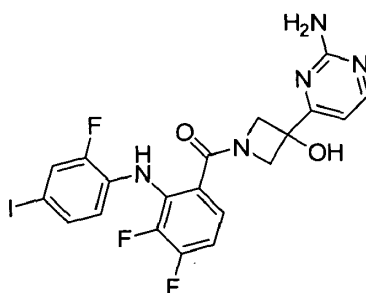
40

7,18-7,12 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 1H), 6,62 (ddd, 1H), 5,14-5,00 (br, 2H), 4,74 (br d, 4H); MS (EI) para $C_{17}H_{12}F_3IN_2O$: 445 (MH^+).

5 Se disolvieron 2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-[(3-metilidenazetidín-1-il)carbonil]anilina (56 mg, 0,126 mmoles) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (44 mg, 0,376 mmoles) en acetona / agua (4:1; 10 mL) y se añadió tetróxido de osmio (4 % en peso en agua; 0,7 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se paró con bisulfito de sodio saturado (2 mL) y se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 80 % en hexanos) y después HPLC en fase inversa proporcionó 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(hidroximetil)azetidín-3-ol (17 mg, 0,036 mmoles, 28 % de rendimiento): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,43 (br s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 6,61 (ddd, 1H), 4,25-4,00 (m, 4H), 3,78 (s, 2H); MS (EI) para $C_{17}H_{14}F_3IN_2O_3$: 479 (MH^+).

Ejemplo 8

3-(2-aminopirimidin-4-il)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol



15 A una disolución de 4-yodo-2-(metiltio)pirimidina (2,00 g, 7,92 mmoles) en tetrahidrofurano (4,00 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (815 mg, 7,92 mmoles). La mezcla se dejó con agitación durante 1 h a 0 °C, seguido de la adición de 3-oxoazetidieno-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,64 g, 9,60 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3. La mezcla de reacción se dejó entonces calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6h. La mezcla se paró con ácido clorhídrico 1 N (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos/acetato de etilo) para rendir 3-hidroxi-3-[2-(metiltio)pirimidín-4-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (380 mg, 16 %) como un aceite amarillo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,62-8,59 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 5,14-5,11 (s, 1H), 4,29-4,24 (d, 2H), 4,13-4,08 (d, 2H), 2,61-2,58 (s, 3H), 1,50-1,47 (s, 9H); MS (EI) para $C_{13}H_{19}N_3O_3S$: 298 (MH^+).

20 Una disolución de 3-hidroxi-3-[2-(metiltio)pirimidín-4-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (480 mg, 1,62 mmoles), y ácido 3-cloroperoxibenzoico (558 mg, 3,23 mmoles) en diclorometano (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se paró con una disolución saturada de tiosulfato de sodio y el pH se ajustó a 7 con carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El 3-hidroxi-3-[2-(metilsulfonil)pirimidín-4-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (524 mg, 98 %) crudo resultante se usó sin purificación adicional. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9,01-8,97 (d, 1H), 7,96-7,93 (d, 1H), 4,57-4,53 (s, 1H), 4,31-4,27 (d, 2H), 4,23-4,18 (d, 2H), 3,42-3,39 (s, 3H), 1,50-1,47 (s, 9H); MS (EI) para $C_{13}H_{19}N_3O_5S$: 330 (MH^+).

30 Una disolución de 3-hidroxi-3-[2-(metilsulfonil)pirimidín-4-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (215 mg, 0,652 mmoles), y amoniaco acuoso (7 mL, disolución al 28 %) en dioxano (15 mL) en un cilindro de bomba de acero sellado se calentó a 80 °C durante 4h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y una disolución de carbonato de sodio saturada. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El 3-(2-aminopirimidin-4-il)-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (140 mg, 100 %) crudo resultante se usó sin purificación adicional. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,38-8,35 (d, 1H), 6,97-6,94 (d, 1H), 5,30-5,28 (s, 2H), 4,23-4,18 (d, 2H), 4,08-4,04 (d, 2H), 1,48-1,45 (s, 9H).

40 A una disolución de 3-(2-aminopirimidin-4-il)-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (140 mg, 0,524 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró *in vacuo*. El 3-(2-aminopirimidin-4-il)azetidín-3-ol (87 mg, 100 %) crudo resultante se usó sin purificación adicional.

45 Una disolución de ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (201 mg, 0,512 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en US 7.019.033, 3-(2-aminopirimidin-4-il)azetidín-3-ol (87 mg, 0,52 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(pirrolidino)fosfonio (293 mg, 0,563 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (270 μ L, 2,82 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante

20h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa para rendir el compuesto del título 3-(2-aminopirimidin-4-il)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol (22 mg, 7 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,23-8,20 (d, 1H), 7,48-7,43 (d, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,88-6,84 (d, 1H), 6,70-6,63 (t, 1H), 4,59-4,54 (d, 1H), 4,45-4,40 (d, 1H), 4,23-4,18 (d, 1H), 3,04-3,99 (t, 1H); MS (EI) para C₂₀H₁₅F₃N₅O₂: 542 (MH⁺).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

10 **Ejemplo 8(a):** 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-piridin-2-ilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,47 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,12 (d, 1H). MS (EI) para C₂₁H₁₅F₃N₃O₂: 526 (MH⁺).

Ejemplo 8(b): 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-(1H-imidazol-2-il)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,42 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,63 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,16 (d, 1H). MS (EI) para C₁₉H₁₄F₃N₄O₂: 515 (MH⁺).

15 **Ejemplo 8(c):** 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,55 (br s, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,25 (d, 1H). MS (EI) para C₂₃H₁₆F₃N₄O₂: 565 (MH⁺).

20 **Ejemplo 8(d):** 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-(5-metil-1H-imidazol-2-il)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,41 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,67 (br s, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 2,18 (s, 3H). MS (EI) para C₂₀H₁₆F₃N₄O₂: 529 (MH⁺).

Ejemplo 8(e): 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-prop-2-en-1-ilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,47 (br s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 6,62 (ddd, 1H), 5,84-5,72 (m, 1H), 5,27-5,20 (m, 2H), 4,22-3,94 (m, 4H), 2,52 (d, 2H), 2,25 (s, 1H); MS (EI) para C₁₉H₁₆F₃N₂O₂: 489 (MH⁺).

25 **Ejemplo 8(f):** 3-[1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]propano-1,2-diol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,43 (br s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,82 (ddd, 1H), 6,61 (ddd, 1H), 4,31-3,91 (m, 5H), 3,68 (br d, 1H), 3,54-3,49 (m, 1H), 2,01-1,80 (m, 2H); MS (EI) para C₁₉H₁₈F₃N₂O₄: 523 (MH⁺).

30 **Ejemplo 8(g):** 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-etenilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,48 (br s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 6,62 (ddd, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H); MS (EI) para C₁₈H₁₄F₃N₂O₂: 475 (MH⁺).

Ejemplo 8(h): hidrocloreto de 1-[1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]etano-1,2-diol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,66 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,74-6,65 (m, 1H), 4,50-3,58 (br, 3H), 4,29 (dd, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,87 (t, 1H), 3,66 (t, 1H), 3,56-3,32 (m, 3H); MS (EI) para C₁₈H₁₆F₃N₂O₄: 509 (MH⁺).

35 **Ejemplo 8(i):** 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-etilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,23 (br s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,14-3,94 (m, 4H), 1,78 (q, 2H), 0,96 (t, 3H); MS (EI) para C₁₈H₁₆F₃N₂O₂: 477 (MH⁺).

40 **Ejemplo 8(j):** 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-metilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,31 (br s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 4,24-4,04 (m, 4H), 1,55 (s, 3H); MS (EI) para C₁₇H₁₄F₃N₂O₂: 463 (MH⁺).

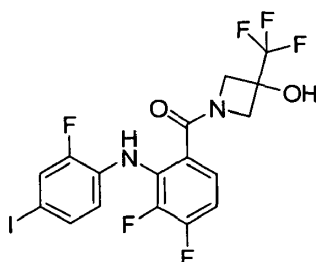
Ejemplo 8(k): sal acetato de 3-(2-aminopirimidin-4-il)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,22-8,20 (d, 1H), 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,88-6,84 (d, 1H), 6,70-6,61 (t, 1H), 4,59-4,54 (d, 1H), 4,44-4,39 (d, 1H), 4,23-4,19 (d, 1H), 4,05-3,99 (d, 1H), 3,90-3,81 (d, 1H), 1,99-1,97 (s, 3H); MS (EI) para C₂₀H₁₅F₃N₅O₂: 542 (MH⁺).

45 **Ejemplo 8(m):** 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-(1H-pirrol-2-il)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,37 (dd, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,07-6,97 (m, 1H), 6,73-6,68 (m, 1H), 6,65-6,56 (m, 1H), 6,06-5,98 (m, 2H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 2H), 4,15-88-4,07 (m, 1H). MS (EI) para C₂₀H₁₅F₃N₃O₂: 514 (MH⁺).

50 **Ejemplo 8(n):** 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,34 (dd, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,68 (s, 3H). MS (EI) para C₂₀H₁₆F₃N₄O₂: 529 (MH⁺).

Ejemplo 9

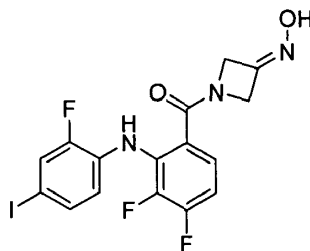
1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol



Se recogió 1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ona (25 mg, 0,056 mmoles), preparada usando procedimientos descritos en el Ejemplo 6, en DMF (0,5 mL) seguido de la adición de (trifluorometil)trimetilsilano (40 μ L, 0,28 mmoles) y carbonato de cesio (22 mg, 0,067 mmoles) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se repartió con etil éter y agua y la fase orgánica se lavó tres veces con agua adicional, después salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración seguido de cromatografía flash en gel de sílice del residuo usando hexanos:acetato de etilo 3:2 como eluyente rindieron 1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(trifluorometil)azetidina-3-ol (19,8 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido cristalino incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,31-8,26 (br, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,42 (br s, 2H), 4,18 (br s, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{I}\text{N}_2\text{O}_2$: 517 (MH^+).

Ejemplo 10

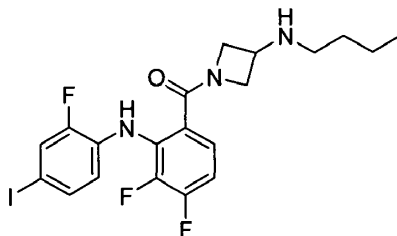
oxima de 1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ona



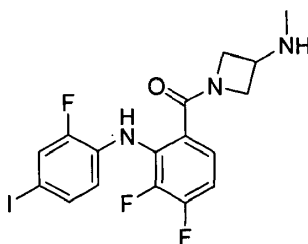
A una disolución de 1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ona (100 mg, 0,22 mmoles), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 6, en dioxano (1,0 mL) se añadió hidroxilamina (0,10 mL, disolución al 50 % en agua, 1,5 mmoles), y la disolución resultante se calentó a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el producto crudo se purificó por HPLC en fase inversa para rendir oxima de 1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ona (56 mg, 54 % de rendimiento): $^1\text{H RMN}$ (400MHz, CDCl_3), 8,43 (br s), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,35-7,32 (dd, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 4,89 (br s, 2H), 4,85 (br s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}_2$: 462 (MH^+).

Ejemplo 11

N-butil-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-amina



A una disolución de 1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-amina (0,09 M en acetonitrilo, 500 μ L, 0,045 mmoles), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2, se añadió trietilamina (20 μ L, 0,135 mmoles) y bromuro de *n*-butilo (6,14 μ L, 0,054 mmoles) seguido de acetonitrilo adicional (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que se purificó directamente por HPLC en fase inversa para rendir el compuesto del título (8,4 mg). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,50 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,35 (br s, 2H), 4,00 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,20 (br s, 3,5H), 2,56 (t, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{I}\text{N}_3\text{O}$: 504 (MH^+).

Ejemplo 12**1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-metilazetidín-3-amina**

5 A una disolución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina (0,10 M en acetonitrilo, 1,0 mL, 0,09 mmoles), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2, en una relación 1:1 de metanol y tetrahidrofurano (2,0 mL) se añadió formaldehído (37 % en peso, 6,7 μ L, 0,09 mmoles) seguido de cianoborohidruro de sodio (11,0 mg, 0,18 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que se paró con cloruro de amonio acuoso saturado. La disolución se purificó entonces directamente por HPLC en fase inversa para rendir el compuesto del título (14,9 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,13 (br s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,46-4,33 (br m, 4H), 3,93 (br m, 1H), 2,64 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 462 (MH^+).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

15 **Ejemplo 12(a).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-metilazetidín-3-amina ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,13 (br s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,46-4,33 (br m, 4H), 3,93 (br m, 1H), 2,64 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 462 (MH^+).

20 **Ejemplo 12(b).** 2-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]amino]etanol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,20 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,61-6,55 (m, 1H), 4,43 (br m, 3H), 3,98 (br m, 1H), 3,87 (br m, 1H), 3,02 (br m, 1H), 1,24-1,20 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 492 (MH^+).

Ejemplo 12(c). N-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]propano-1,3-diamina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,51 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,33 (br s, 2H), 3,99 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,76-1,69 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}$: 505 (MH^+).

25 **Ejemplo 12(d).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-etilazetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,47 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,49 (br s, 3H), 4,36 (br s, 2H), 4,08 (br s, 1H), 3,94 (br s, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,14 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 476 (MH^+).

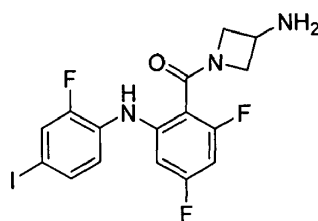
30 **Ejemplo 12(e).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2-metilpropil)azetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,50 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,34 (br s, 2H), 4,00 (br s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,42 (br s, 2H), 2,36 (d, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 0,91 (d, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 504 (MH^+).

35 **Ejemplo 12(f).** N-(ciclopropilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,48 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 5,78 (s, 3H), 4,36 (br s, 2H), 4,10 (br s, 1H), 3,94 (br s, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,49 (d, 2H), 2,01 (s, 4H), 0,94-0,86 (m, 1H), 0,53 (d, 2H), 0,13 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 502 (MH^+).

40 **Ejemplo 12(g).** N-(ciclohexilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,48 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,55 (br s, 2H), 4,33 (br m, 2H), 4,02 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 2,38 (d, 2H), 1,74-1,68 (m, 4H), 1,46-1,36 (m, 1H), 1,27-1,12 (m, 3H), 0,94-0,84 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 544 (MH^+).

Ejemplo 12(h). N-(ciclopentilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,32 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,44-4,37 (m, 3H), 4,02-3,96 (m, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,54 (br s, 5H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,24-1,15 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 530 (MH^+).

45 **Ejemplo 13****1-({2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina**



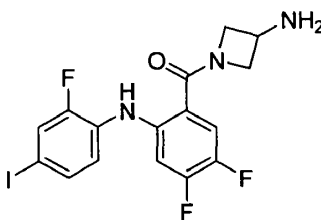
Se recogieron ácido 2,4,6-trifluorobenzoico (643 mg, 3,65 mmoles) y 2-fluoro-4-yodoanilina (1,0 g, 4,22 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) seguido de la adición de amida de litio (290 mg, 12,7 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Enfriando hasta temperatura ambiente la mezcla se añadió a ácido clorhídrico acuoso 1 N (100 mL) y el precipitado formado se recogió por filtración y se lavó una vez con agua, después con hexanos y se secó *in vacuo* para proporcionar ácido 2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (849 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido oscuro. ¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): 13,72 (br s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,56 (d, 1H) 7,28 (tr, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 6,53 (d, 1H).

Se recogió ácido 2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (100 mg, 0,25 mmoles) en DMF (1 mL) seguido de la adición de PyBOP (137 mg, 0,26 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadieron posteriormente NMM (60 µL, 0,5 mmoles) y azetidina-3-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (43 mg, 0,25 mmoles) disponible comercialmente. La mezcla se dejó con agitación durante 12 horas a temperatura ambiente, después se repartió con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó tres veces con agua adicional, después con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración seguidas de cromatografía flash en gel de sílice del residuo usando hexanos:acetato de etilo 3:1 como eluyente, rindieron [1-((2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo (125 mg) como un aceite incoloro.

El aceite se recogió en ácido trifluoroacético (1 mL) y se dejó permanecer a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió con acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución orgánica se filtró y se concentró, después el residuo se recogió en metanol (1 mL) seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano hasta que la disolución fue ácida. La disolución se concentró y el residuo se trituró con etil éter para proporcionar un precipitado espeso. El sólido se recogió por filtración y se secó *in vacuo* para proporcionar hidrocloreuro de 1-((2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-amina (58 mg, 48 % de rendimiento global). ¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): 8,67 (br s, 3H), 8,45 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,25 (tr, 1H), 6,77 (tr, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 3H). MS (EI) para C₁₆H₁₃F₃IN₃O: 448 (MH⁺).

Ejemplo 14

1-((4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-amina



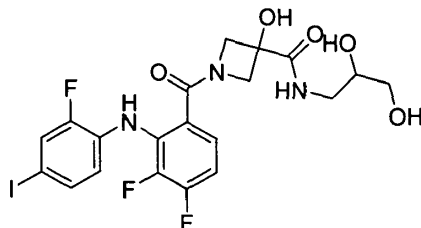
Se recogieron ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (643 mg, 3,65 mmoles) y 2-fluoro-4-yodoanilina (1,0 g, 4,22 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) seguido de la adición de amida de litio (290 mg, 12,7 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Enfriando hasta temperatura ambiente la mezcla se añadió a ácido clorhídrico acuoso 1 N (100 mL) y el precipitado formado se recogió por filtración y se lavó una vez con agua, después con hexanos y se secó *in vacuo* para proporcionar ácido 4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (624 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido oscuro. ¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): 13,65 (br s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,84 (tr, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (tr, 1H), 7,03-6,98 (dd, 1H).

Se recogió ácido 4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (100 mg, 0,25 mmoles) en DMF (1 mL) seguido de la adición de PyBOP (137 mg, 0,26 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadieron posteriormente NMM (60 µL, 0,5 mmoles) y azetidina-3-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (43 mg, 0,25 mmoles) disponible comercialmente. La mezcla se dejó con agitación durante 12 horas a temperatura ambiente, después se repartió con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó tres veces con agua adicional, después con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración seguidas de cromatografía flash en gel de sílice del residuo usando hexanos:acetato de etilo 3:1 como eluyente rindieron [1-((4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo (131 mg) como un aceite incoloro. El aceite se recogió en ácido trifluoroacético (1 mL) y se dejó permanecer a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió con acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución orgánica se filtró y se

concentró, después el residuo se recogió en metanol (1 mL) seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano hasta que la disolución fue ácida. La disolución se concentró y el residuo se trituró con etil éter para proporcionar un precipitado espeso. El sólido se recogió por filtración y se secó *in vacuo* para proporcionar hidrocloreto de 1-({4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-amina (67 mg, 55 % de rendimiento global). ¹H-RMN (400 MHz, D₆-DMSO): 9,02 (s, 1H), 8,54 (br s, 3H), 7,68 (dd, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,22 (tr, 1H), 7,16 (dd, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,23 (br s, 2H), 4,03 (br m, 2H). MS (EI) para C₁₆H₁₃F₃IN₃O: 448 (MH⁺).

Ejemplo 15

1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-3-hidroxiacetidina-3-carboxamida



Se suspendieron hidrocloreto de 1-(difenilmetil)azetidina-3-ol (2,75 g, 9,98 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos para el **Esquema 1** de la Sección de Síntesis General, tamices moleculares de 3Å y 4-metilmorfolina (1,1 mL, 10,0 mmoles) en diclorometano (20 mL) a 0 °C. Se añadieron N-óxido de 4-metilmorfolina (2,93 g, 25,0 mmoles) y perrutenato de tetrapropilamonio (140 mg, 0,399 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de sílice usando trietilamina al 5 % en acetato de etilo como eluyente. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, 8:1 hexanos:acetato de etilo) proporcionó 1-(difenilmetil)azetidina-3-ona (871 mg, 3,68 mmoles, 37 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,50-7,46 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,27-7,19 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,01 (s, 4H); MS (EI) para C₁₆H₁₅NO: 238 (MH⁺).

Se disolvió 1-(difenilmetil)azetidina-3-ona (600 mg, 2,53 mmoles) en diclorometano (1 mL) y se trató con trietilamina (0,5 mL, 3,59 mmoles) y cianuro de trimetilsililo (0,8 mL, 6,01 mmoles) a temperatura ambiente durante 2 h y después la mezcla se concentró *in vacuo* para rendir 1-(difenilmetil)-3-[(trimetilsilil)oxi]azetidina-3-carbonitrilo (774 mg, 2,30 mmoles, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Se disolvió 1-(difenilmetil)-3-[(trimetilsilil)oxi]azetidina-3-carbonitrilo (250 mg, 0,744 mmoles) en diclorometano (2 mL) a 0 °C y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota cuidadosamente una disolución de hidróxido de amonio al 25 % hasta pH ~10-11. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un residuo que se trituró con hexanos/éter para rendir 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina-3-carboxamida (160 mg, 0,567 mmoles, 76 % de rendimiento) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,92 (br s, 1H), 7,39-7,34 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,27-7,19 (m, 2H), 5,61 (br s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,50 (dd, 2H), 3,20 (dd, 2H); MS (EI) para C₁₇H₁₈N₂O₂: 283 (MH⁺).

Se trató 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina-3-carboxamida (1,1 g, 3,90 mmoles) con hidróxido de sodio al 10 % en etanol (15 mL) y agua (2 mL) a reflujo durante 2 h y después se concentró *in vacuo*. El residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (pH ~7) y el precipitado se recogió por filtración y se liofilizó para rendir ácido 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina-3-carboxílico (se asumen 3,90 mmoles) que se usó sin purificación adicional: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 7,45-7,40 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,46 (dd, 2H), 3,02 (dd, 2H); MS (EI) para C₁₇H₁₇NO₃: 284 (MH⁺).

Se suspendió ácido 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina-3-carboxílico (se asumen 3,90 mmoles) en metanol (40 mL) y se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1 mL, 4 mmoles). Se añadió hidróxido de paladio sobre carbón al 20 % en peso (100 mg) a la disolución y la mezcla se trató con hidrógeno a 40 psi durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para rendir hidrocloreto del ácido 3-hidroxiacetidina-3-carboxílico que se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (5 mL) y se trató con carbonato de potasio (1,615 g, 11,7 mmoles) y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (935 mg, 4,29 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y después la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo y después se acidificó hasta pH ~3-4 y se extrajo dos veces más con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir ácido 1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-hidroxiacetidina-3-carboxílico que se disolvió en DMF (3 mL). Se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (2,028 g, 3,90 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 mL, 4,03 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió alilamina (0,6 mL, 8,03 mmoles) y la mezcla se agitó durante 17 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de litio al 5 %. La parte orgánica se lavó con ácido cítrico al 20 %, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) proporcionó 3-

hidroxi-3-[(prop-2-en-1-ilamino)carbonil]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (782 mg, 3,05 mmoles, 78 % de rendimiento a partir de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-azetidina-3-carboxamida). Se disolvió 3-hidroxi-3-[(prop-2-en-1-ilamino)carbonil]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (782 mg, 3,05 mmoles) en metanol (10 mL) y se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (2 mL, 8 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 15 minutos y después se concentró *in vacuo* para rendir hidrocloreuro de 3-hidroxi-*N*-prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida (3,05 mmoles).

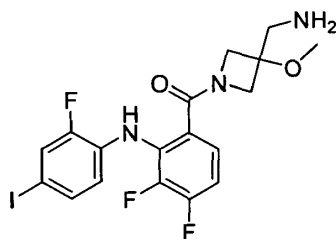
Se disolvieron ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (1,20 g, 3,05 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en US 7.019.033, 4-(dimetilamino)piridina (1,20 g, 9,86 mmoles) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (701 mg, 3,66 mmoles) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió hidrocloreuro de 3-hidroxi-*N*-prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida (3,05 mmoles) en DMF (5 mL) y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de litio al 5 %. La parte orgánica se lavó con ácido cítrico al 20 %, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 60-85 % en hexanos) y después HPLC en fase inversa proporcionó 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxi-*N*-prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida (150 mg, 0,282 mmoles, 9 % de rendimiento): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,64 (br s, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,72 (ddd, 1H), 5,83-5,72 (m, 1H), 5,10-4,99 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,73-3,68 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 532 (MH^+).

Se disolvieron 1-[(3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxi-*N*-prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida (88 mg, 0,166 mmoles) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (58 mg, 0,496 mmoles) en acetona / agua (4:1; 10 mL) y se añadió tetróxido de osmio (2,5 % en peso en agua; 0,1 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, después se paró con bisulfito de sodio saturado (2 mL) y se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC en fase inversa proporcionó 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-3-hidroxi-azetidina-3-carboxamida (68 mg, 0,120 mmoles, 72 % de rendimiento): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,65 (br s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,92 (br s, 1H), 6,72 (ddd, 1H), 5,00-4,10 (br, 2H), 5,10-4,99 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,34-3,21 (m, 2H), 3,06-2,96 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_5$: 566 (MH^+).

Ejemplo 15(a). Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención: 1-[(3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxi-azetidina-3-carboxamida: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,63 (br s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,76-6,68 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,83 (d, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 492 (MH^+).

Ejemplo 16

6-[[3-(aminometil)-3-(metiloxi)azetidina-1-il]carbonil]-2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina



Se añadió 1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de fenilmetilo (165 mg, 0,75 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 3, en THF (1 mL) a amoniaco anhidro saturado en THF (10 mL) y la mezcla se dejó con agitación en un recipiente sellado a temperatura ambiente durante 24 horas. La disolución se concentró entonces y se volvió a recoger en THF (1 mL) seguido de la adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (164 mg, 0,75 mmoles) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró entonces y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (1:1) como eluyente para proporcionar 3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]metil]-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (16,5 mg, 7 % de rendimiento) y epóxido sin reaccionar (120 mg, 73 % de recuperación). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,34 (m, 5H), 5,10 (br, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,90 (dd AB, 4H), 3,41 (d, 2H), 1,44 (s, 9H).

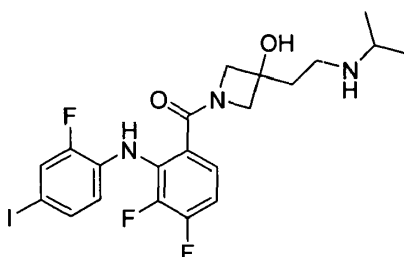
Se recogieron 3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]metil]-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (16,5 mg, 0,05 mmoles) y Pd/C al 10 % (8 mg) en metanol (2 mL) y se hidrogenó a presión ambiente durante 12 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró y se secó *in vacuo*. El residuo se recogió en THF (1 mL) seguido de la adición de DIPEA (10 μL , 0,06 mmoles) y fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoilo (19,8 mg, 0,05 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La concentración y purificación del residuo por cromatografía

flash en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (1:1,5) rindieron {[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidina-3-il]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (19 mg, 66 % de rendimiento).

Se recogieron {[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidina-3-il]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (8,0 mg, 0,014 mmoles) y óxido de plata (I) (12 mg, 0,05 mmoles) en yoduro de metilo (0,5 mL) y la mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas. La suspensión se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se diluyó con un exceso de etil éter, después se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (1:1) como eluyente para proporcionar {[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(metiloxi)acetidina-3-il]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (2 mg). El material se recogió en TFA (0,5 mL) y se dejó que permaneciera durante 5 minutos, después se concentró *in vacuo*. El residuo se azeotropó dos veces de metanol (2 mL) y el residuo se secó *in vacuo* para rendir sal trifluoroacetato de 6-[[3-(aminometil)-3-(metiloxi)acetidin-1-il]carbonil]-2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina (2,3 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido amorfo. MS (EI) para C₁₈H₁₇F₃IN₃O: 492 (MH⁺).

Ejemplo 17

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{2-[(1-metiletil)amino]etil}azetidín-3-ol



Una disolución de acetato de *tert*-butilo (566 μ L, 4,2 mmoles) en THF (10 mL) se enfrió hasta -78 °C. A la disolución se añadió LHMDS (5,25 mL de una disolución 1,0 M en hexanos, 5,25 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 20 min a -78 °C. A la disolución se añadió 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (500 mg, 2,1 mmoles), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 15. Después de agitar durante 1 h, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se calentó hasta rt. Se añadieron agua y éter, y la mezcla bifásica resultante se dividió. La fase acuosa se extrajo una vez con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexanos al 80 %: acetato de etilo al 20 %) para proporcionar [1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidín-3-il]acetato de 1,1-dimetiletilo como un sólido amarillo claro (644 mg, 1,8 mmoles, 87 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (m, 4H), 7,26 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

A una disolución de [1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidín-3-il]acetato de 1,1-dimetiletilo (333 mg, 0,94 mmoles) en THF (3 mL) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (940 μ L de una disolución 1,0 M en THF, 0,94 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 h 20 min mientras se calentaba hasta rt. Se añadió agua (36 μ L) cuidadosamente a la disolución, seguido de hidróxido de sodio al 15 % (36 μ L) y más agua (108 μ L). El precipitado resultante se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró a sequedad rindiendo 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi)etilazetidín-3-ol (228 mg, 0,80 mmoles, 85 % de rendimiento) como un jarabe incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (m, 4H), 7,26 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,07 (m, 2H).

Se suspendió hidróxido de paladio (100 mg) en una disolución de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi)etilazetidín-3-ol (228 mg, 0,80 mmoles) en metanol (15 mL), y la mezcla se sometió a una atmósfera de hidrógeno a 50 psi durante 4 h. El catalizador se retiró entonces por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar 3-(2-hidroxi)etilazetidín-3-ol. Este material se usó en la reacción posterior sin purificación. A una disolución de ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (314 mg, 0,80 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en US 7.019.033, en DMF (4 mL) se añadió PyBOP (416 mg, 0,80 mmoles) y trietilamina (223 μ L, 1,6 mmoles). Finalmente, se añadió el 3-(2-hidroxi)etilazetidín-3-ol no purificado, y la mezcla resultante se agitó a rt durante 16 h. Se añadieron agua y acetato de etilo, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(2-hidroxi)etilazetidín-3-ol como un aceite incoloro (303 mg, 0,62 mmoles, 78 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,28 (br m, 4H), 3,94 (br s, 2H), 2,19 (br s, 1H), 2,02 (m, 2H); MS (EI) para C₁₈H₁₆F₃IN₂O₃: 491 (MH⁺).

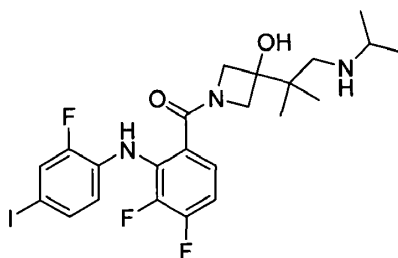
Una disolución de cloruro de oxalilo (13 μ L, 0,15 mmoles) en diclorometano (1 mL) se enfrió hasta -78 °C, y se añadió entonces DMSO (22 μ L, 0,31 mmoles). A esta mezcla, se añadió 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(2-hidroxi)etilazetidín-3-ol (67,8 mg, 0,14 mmoles) como una suspensión en diclorometano (1 mL). Después de agitar a -78 °C durante 10 min, se añadió trietilamina (78 μ L, 0,56 mmoles) y la mezcla se dejó calentar hasta rt. La disolución se diluyó con diclorometano, y se lavó con HCl 0,5 N. La fase acuosa

se extrajo entonces con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]acetaldehído como un sólido blanco (22,1 mg, 0,045 mmoles, 32 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,82 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,32-3,96 (br m, 4H), 3,41 (t, 2H), 3,07 (s, 1H); MS (EI) para C₁₈H₁₄F₃N₂O₃: 491 (MH⁺).

A una disolución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]acetaldehído (38,0 mg, 0,078 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1 mL) se añadió isopropilamina (27 µL, 0,31 mmoles) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (26 mg, 0,12 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 h antes de parar con 1 gota de HCl concentrado. La mezcla parada se concentró a sequedad, y después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{2-[(1-metiletil)amino]etil}azetidín-3-ol (21,5 mg) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,54 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 0,97 (d, 6H); MS (EI) para C₂₁H₂₃F₃N₃O₂: 534 (MH⁺).

Ejemplo 18

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1,1-dimetil-2-[(1-metiletil)amino]etil}azetidín-3-ol



A una disolución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ona (500 mg, 1,12 mmoles), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 6, en diclorometano (5 mL) enfriada hasta 0 °C, se añadió tetracloruro de titanio (125 µL, 1,12 mmoles). La disolución marrón oscura se agitó a 0 °C durante 45 minutos, seguido de la adición de metiltrimetilsilil dimetilceteno acetal (550 µL, 2,24 mmoles) a 0 °C. Después de la adición, la disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entonces entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La parte acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con dietil éter al 10 % en diclorometano, el producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 520 mg, 0,95 mmoles (85 %) de 2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]-2-metilpropanoato de metilo como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,34 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,23 (s, 6H). MS (EI) para C₂₁H₂₀F₃N₂O₄: 547 (MH⁺).

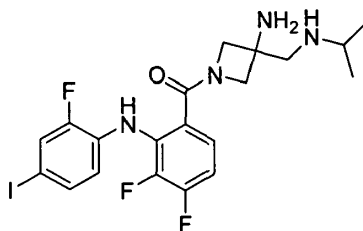
Una disolución de 2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]-2-metilpropanoato de metilo (520 mg, 0,95 mmoles) en hidróxido de potasio acuoso 4N (5 mL) se agitó a 50 °C durante 1 hora. Usando ácido clorhídrico acuoso concentrado, la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 5, y se repartió entonces con acetato de etilo. La parte acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo, y la parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir 300 mg, 0,56 mmoles (59 %) de ácido 2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]-2-metilpropanoico como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,49 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,68-6,58 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 0,88 (s, 6H). MS (EI) para C₂₀H₁₈F₃N₂O₄: 535 (MH⁺).

A la disolución de ácido 2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]-2-metilpropanoico (300 mg, 0,56 mmoles) en tetrahidrofuran (5 mL) se añadió trietilamina (80 µL, 0,56 mmoles), seguido de PyBOP (295 mg, 0,56 mmoles) y finalmente borohidruro de sodio (64 mg, 1,68 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se paró mediante la adición de ácido cítrico acuoso al 20 %, y después se repartió con acetato de etilo. La parte orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 60 % en hexanos, el producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 238 mg, 0,46 mmoles (82 %) de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)azetidín-3-ol como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,53 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 0,76 (d, 6H); MS (EI) para C₂₀H₂₀F₃N₂O₃: 521 (MH⁺).

Una mezcla de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)azetidina-3-ol (200 mg, 0,38 mmoles) y peryodinano de Dess-Martin (240 mg, 0,57 mmoles) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron tiosulfato de sodio acuoso al 10 % (2 mL), y bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se dividió y la capa acuosa se extrajo dos veces usando diclorometano. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*, para rendir un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexanos, el producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 100 mg, 0,20 mmoles (53 %) de 2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidina-3-il]-2-metilpropanal como un sólido blanco, que se disolvió inmediatamente en tetrahidrofurano (2 mL). A la disolución se añadió isopropilamina (34 μ L, 0,40 mmoles), seguido de triacetoxiborohidruro (212 mg, 1,0 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se repartió entre ácido cítrico acuoso al 20 % y acetato de etilo. La parte acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo, y la parte orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un aceite amarillo que se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. El producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 50 mg, 0,07 mmoles (36 %) de sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1,1-dimetil-2-[(1-metiletil)amino]etil}azetidina-3-ol como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,47 (br s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,68-6,63 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 2H), 0,92 (t, 6H), 0,78 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 562 (MH^+).

20 Ejemplo 19

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-metiletil)amino]metil}azetidina-3-amina



A una disolución del 1-(difenilmetil)-3-[(fenilmetil)amino]azetidina-3-carbonitrilo (0,80 g, 2,2 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en Kozikowski y Fauq *Synlett* **1991**, *11*, 783-4, en etanol (30 mL) se añadió hidróxido de sodio sólido (7,5 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua (6 mL) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó a 90 °C durante 2 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 con ácido clorhídrico concentrado y un sólido blanco precipitó. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (50 mL) y el sólido se recogió, se lavó con agua, después se secó *in vacuo* para proporcionar el ácido 1-(difenilmetil)-3-[(fenilmetil)amino]azetidina-3-carboxílico (0,75g, 88 % de rendimiento), MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: 373 (MH^+).

A una mezcla de ácido 1-(difenilmetil)-3-[(fenilmetil)amino]azetidina-3-carboxílico (0,50 g, 1,34 mmoles), *N,N*-diisopropil-etilamina (0,47 mL, 2,68 mmoles) en DMF (3 mL) se añadió hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinilfosfonio (1,34g, 2,68 moles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mixture se añadió 2-propilamina (0,22 mL, 2,68 mmoles) y la agitación se continuó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con disoluciones de ácido cítrico acuoso al 2 %, cloruro de litio al 5 %, y salmuera (50 mL cada una), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo aceitoso que se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15-25 %-hexano) para proporcionar 1-(difenilmetil)-*N*-(1-metiletil)-3-[(fenilmetil)amino]azetidina-3-carboxamida (0,51 g, 92 % de rendimiento), MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$: 414 (MH^+).

A una disolución de la 1-(difenilmetil)-*N*-(1-metiletil)-3-[(fenilmetil)amino]azetidina-3-carboxamida (0,40 g, 0,97 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente se añadió una disolución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1M, 2,90 mL, 2,90 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se paró con disolución de hidróxido acuosa al 20 % (1 mL), se diluyó con éter (50 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con disolución de salmuera (20 mL cada uno), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo aceitoso que se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, eluyendo con metanol al 5 %-diclorometano) para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-[(1-metiletil)amino]metil}-*N*-(fenilmetil)azetidina-3-amina (0,35g, 90 % de rendimiento), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,42-7,14 (m, 15H), 4,34 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,22-3,18 (d, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,90-2,86(d, 2H), 2,68-2,62 (p, 1H), 1,09-1,07 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3$: 400 (MH^+).

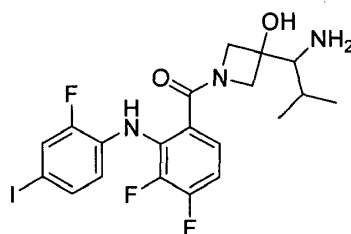
A una disolución de la 1-(difenilmetil)-3-[(1-metiletil)amino]metil}-*N*-(fenilmetil)azetidina-3-amina (0,35 g, 0,88 mmoles) en metanol se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano (disolución 4 molar, 0,96 mL, 4,40 mmoles) y la mezcla resultante se concentró para proporcionar un sólido blanco que se volvió a recoger en metanol. A esta disolución se añadieron hidróxido de paladio (al 20 % sobre carbón, 0,50 g, 0,19 mmoles) y la mezcla resultante se

agitó a 50 psi en un aparato Parr durante 3h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar un sólido, que se lavó con éter y se secó *in vacuo* para proporcionar hidrocloreto de 3-[[1-(1-metiletil)amino]metil]azetidina-3-amina como un sólido blanco (0,18 g, 81 % de rendimiento). MS (EI) para $C_7H_{17}N_3$: 144 (MH^+).

5 A una mezcla del hidrocloreto de 3-[[1-(1-metiletil)amino]metil]azetidina-3-amina (20 mg, 0,079 mmoles) en disolución saturada de bicarbonato de sodio (1,0 mL) y dioxano (1,0 mL) se añadió fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoilo (31 mg, 0,079 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). El extracto combinado se lavó con agua, después con disolución de salmuera (5 mL cada uno), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo aceitoso que se purificó por HPLC en fase inversa para rendir 1-[[3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil]-3-[[1-(1-metiletil)amino]metil]azetidina-3-amina (15 mg, 37 % de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, d_4 -Metanol): 7,46-7,43 (dd, 1H), 7,35-7,33 (dd, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,08-7,01 (dd, 1H), 6,63, 6,58 (td, 1H), 4,09-4,07 (d, 1H), 3,91-3,85 (dd, 2H), 3,76-3,73 (d, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,07-1,05 (d, 6H); MS (EI) para $C_{20}H_{22}F_3IN_4O$: 519 (MH^+).

15 Ejemplo 20

3-(1-amino-2-metilpropil)-1-[[3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil]azetidina-3-ol



20 Se recogió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (677,2 mg, 3,96 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3, en 2-metil-1-nitropropano (5 mL), después se enfrió hasta 0 °C seguido de la adición de *tert*-butóxido de potasio (444 mg, 3,96 mmoles) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se repartió con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, después una vez con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración rindieron un residuo (1,5 g) que se purificó adicionalmente por cromatografía flash en gel de sílice usando 3:1 hexanos:acetato de etilo como eluyente para proporcionar 3-hidroxi-3-(2-metil-1-nitropropil)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (730 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido cristalino incoloro. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 4,50 (d, 1H), 3,93 (dd AB, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,04 (d, 6H).

30 Se recogió 3-hidroxi-3-(2-metil-1-nitropropil)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (105 mg, 0,38 mmoles) en metanol (1 mL) seguido de la adición de cloruro de hidrógeno anhidro 4 N en dioxano (1 mL) y la disolución ácida se dejó permanecer durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se concentró y se secó *in vacuo* hasta un residuo amorfo. Se recogió el ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (150 mg, 0,38 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en US 7.019.033, en DMF (0,7 mL) seguido de la adición de PyBOP (198 mg, 0,38 mmoles) y la disolución se dejó con agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió la sal hidrocloreto de amina anterior y DIPEA (190 μ L, 1,1 mmoles) en disolución de DMF (0,7 mL) y la mezcla se dejó con agitación durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se repartió con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 0,5 N y la fase orgánica se lavó tres veces con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración rindieron un residuo que se purificó adicionalmente por cromatografía flash en gel de sílice usando 1,5:1 hexanos:acetato de etilo como eluyente para proporcionar 1-[[3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil]-3-(2-metil-1-nitropropil)azetidina-3-ol (189 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido amorfo. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,41 (br s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,09 (br m, 1H), 6,81 (q, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,66 (s, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 1,03 (d, 6H).

40 Se recogió 1-[[3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil]-3-(2-metil-1-nitropropil)azetidina-3-ol (189 mg, 0,34 mmoles) en 4:1 THF:agua (5 mL) seguido de la adición de polvo de hierro (192 mg, 3,4 mmoles) y formato de amonio (429 mg, 6,8 mmoles) y la mezcla se calentó hasta reflujo. Después de cuatro horas, se añadieron partes alícuotas adicionales de polvo de hierro (192 mg, 3,4 mmoles) y formato de amonio (429 mg, 6,8 mmoles) y la mezcla se dejó a reflujo 12 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, después se filtró. El filtrado se repartió con acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, después la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración rindieron un residuo que se purificó adicionalmente por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo a metanol al 10 % en diclorometano como eluyentes para proporcionar un residuo (36,5 mg) que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar sal trifluoroacetato de 3-(1-amino-2-metilpropil)-1-[[3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil]azetidina-3-ol (7,9 mg) como un sólido amorfo incoloro después de liofilizar las fracciones puras combinadas. 1H -RMN (400 MHz, D_6 -DMSO): 8,63 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,35-7,31

(m, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 2,34 (dd, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 0,84-0,77 (m, 6H). MS (EI) para $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$: 520 (MH⁺).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

5 **Ejemplo 20(a).** 3-(1-aminoetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,91 (br s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,72-6,65 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 1H), 4,07-3,94 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 1,15-1,12 (m, 1H), 1,10-1,08 (m, 1H). MS (EI) para $C_{18}H_{17}F_3IN_3O_2$: 492 (MH⁺).

10 **Ejemplo 20(b).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(etilamino)etil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,61 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,04-2,80 (m, 4H), 1,21-1,12 (m, 6H). MS (EI) para $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$: 520 (MH⁺).

15 **Ejemplo 20(c).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-nitroetil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,57 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,54 (d, 0,5H), 4,37 (d, 0,5 H), 4,29 (d, 0,5H), 4,14 (d, 0,5 H), 4,05 (d, 0,5 H), 3,95 (d, 0,5H), 3,86 (d, 0,5H), 3,80 (d, 0,5H), 1,44-1,38 (m, 3H). MS (EI) para $C_{18}H_{16}F_3IN_3O_4$: 523 (MH⁺).

20 **Ejemplo 20(d).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(metilamino)etil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,63-8,55 (m, 1H), 8,44-8,23 (m, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,82 (br s, 0,5H), 6,73-6,65 (m, 1H), 4,38-3,77 (m, 4H), 1,18-1,07 (m, 3H). MS (EI) para $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$: 505 (M⁺).

Ejemplo 20(e). {1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]etil}carbamato de metilo: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,59 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41-7,05 (m, 4H), 6,72-6,64 (m, 1H), 5,84 (d, 1H), 4,20 (d, 0,5H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1,5H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,46 (d, 2H), 0,99-0,95 (m, 3H). MS (EI) para $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_4$: 550 (MH⁺).

25 **Ejemplo 20(f).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(dimetilamino)etil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,45 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,48 (d, 0,5H), 4,36 (d, 0,5 H), 4,26 (d, 0,5H), 4,16-4,11 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,86 (d, 0,5H), 3,60-3,54 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 3H), 2,66-2,62 (br s, 3H), 1,22 (dd, 3H). MS (EI) para $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$: 520 (MH⁺).

30 **Ejemplo 20(g).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-nitropropil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 0,94 (m, 3H). MS (EI) para $C_{19}H_{17}F_3IN_3O_4$: 536 (MH⁺).

35 **Ejemplo 20(h).** 3-(1-aminopropil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,09-3,86 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,98 (m, 3H). MS (EI) para $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$: 506 (MH⁺).

40 **Ejemplo 20(i).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(etilamino)propil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,05 (m, 3H), 0,95 (m, 3H). MS (EI) para $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$: 534 (MH⁺).

Ejemplo 20(j). 3-[1-(dietilamino)propil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,03-3,70 (m, 2H), 2,71-2,45 (m, 5H), 1,67 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,94 (m, 9H). MS (EI) para $C_{23}H_{27}F_3IN_3O_2$: 562 (MH⁺).

45 **Ejemplo 20(k).** 3-[amino(fenil)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $C_{23}H_{19}F_3IN_3O_2$: 554 (MH⁺).

50 **Ejemplo 20(m).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(3-metil-1-nitrobutil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,38 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,23-4,04 (br m, 4H), 2,13 (t, 2H), 1,64-1,44 (br m, 3H), 0,93 (d, 6H); MS (EI) para $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_4$: 564 (MH⁺).

Ejemplo 20(n). Sal acetato de 3-(1-aminobutil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,00 (q, 1H), 6,66-6,58 (t, 1H), 4,33-4,22 (d, 1H), 4,13-3,81 (m, 3H), 3,17-3,09 (t, 1H), 1,93-1,89 (s, 3H), 1,89-1,82 (t, 3H), 1,56-1,24 (m, 4H), 0,97-0,88 (t, 3H); MS (EI) para $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$: 520 (MH⁺).

Ejemplo 20(o). Sal acetato de 3-(1-aminociclopentil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,27-8,21 (s, 1H), 7,42-7,36 (d, 1H), 7,34-7,29 (d, 1H), 7,15-7,09 (t, 1H), 7,09-7,01 (q, 1H), 6,88-6,79 (q, 1H), 6,63-6,53 (m, 1H), 4,18-3,92 (m, 4H), 2,12-2,08 (s, 3H), 2,06-1,70 (m, 7H), 0,92-0,68 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 532 (MH^+).

5 **Ejemplo 20(p).** *N*-{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]etil}acetamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,42 (s, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,32 (dt, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 5,76 (b, 1H), 4,28-3,98 (m, 5H), 2,00 (s, 3H), 1,20-1,19 (d, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 534 (MH^+).

10 **Ejemplo 20(q).** (2R)-*N*-{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]etil}-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,47 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 5H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,20-3,99 (m, 5H), 3,36 (s, 1,5H), 3,34 (s, 1,5H), 1,27-1,25 (d, 1,5H), 1,24-1,22 (d, 1,5H); MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{IN}_3\text{O}_4$: 708 (MH^+).

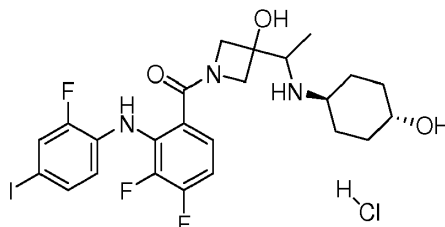
15 **Ejemplo 20(r).** (2R)-*N*-{(1R)-1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]etil}-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,49 (s, 1H), 7,46-7,391 (m, 5H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,24-4,00 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 1,25-1,23 (d, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{IN}_3\text{O}_4$: 708 (MH^+).

Ejemplo 20(s). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metil-1-nitroetil)azetidín-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,28 (s, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,32 (dt, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,33-4,15 (m, 4H), 1,64 (s, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$: 536 (MH^+).

20 **Ejemplo 20(t).** 3-(1-amino-1-metiletil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,30 (s, 1H), 7,39-7,36 (dd, 1H), 7,32-7,30 (dt, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,62-6,56 (m, 1H), 4,25-3,97 (m, 4H), 1,14 (s, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 506 (MH^+).

Ejemplo 21

25 **Hidrocloruro de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}azetidín-3-ol**



30 Se agitaron *tert*-butóxido de potasio (1,672 g, 14,9 mmoles) y bromuro de etiltrifenilfosfonio (5,538 g, 14,9 mmoles) en éter (30 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (954 mg, 6,0 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3, y la mezcla se puso a 35 °C durante 4,5 h. La mezcla se filtró a través de celite y el sólido se lavó con éter. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, éter al 20 % en hexanos) proporcionó 3-etilidenazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (506 mg, 2,76 mmoles, 49 % de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 5,37-5,28 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 4H), 1,56-1,51 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

35 Se disolvieron 3-etilidenazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (506 mg, 2,76 mmoles), y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (1,04 g, 8,89 mmoles) en acetona / agua (4:1; 30 mL) y se añadió tetróxido de osmio (2,5 % en peso en *t*-butanol; 0,2 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días, después se paró con bisulfito de sodio saturado (2 mL) y se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) proporcionó 3-hidroxi-3-(1-hidroxietil)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (375 mg, 1,73 mmoles, 63 % de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,00-3,77 (m, 5H), 2,65 (br s, 1H), 1,86, (br s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (d, 3H).

45 Se disolvió 3-hidroxi-3-(1-hidroxietil)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (200 mg, 0,922 mmoles) en metanol (5 mL) y se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1 mL, 4 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 15 minutos y después se concentró *in vacuo* para rendir hidrocloruro de 3-(1-hidroxietil)azetidín-3-ol (0,922 mmoles).

Se disolvieron ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (362 mg, 0,921 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en US 7.019.033, 4-(dimetilamino)piridina (337 mg, 2,76 mmoles) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (212 mg, 1,11 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió hidrocloruro de 3-(1-hidroxietil)azetidín-3-ol

(0,922 mmoles) en DMF (2 mL) y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de litio al 5 %. La parte orgánica se lavó con ácido cítrico al 20 %, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 80 % en hexanos) proporcionó 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-hidroxi-etil)azetidín-3-ol (296 mg, 0,602 mmoles, 65 % de rendimiento): MS (EI) para C₁₈H₁₆F₃IN₂O₃: 493 (MH⁺).

Se disolvió 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-hidroxi-etil)azetidín-3-ol (267 mg, 0,543 mmoles) en diclorometano (10 mL) y se trató con 4-(dimetilamino)piridina (80 mg, 0,661 mmoles) y cloruro de 2,4,6-trisopropilbencenosulfonilo (183 mg, 0,604 mmoles) a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió trietilamina (0,076 mL, 0,545 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después a 35 °C durante 4 h y después a temperatura ambiente durante 15 h más. Se añadió cloruro de 2,4,6-trisopropilbencenosulfonilo (110 mg, 0,363 mmoles) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 3 h y después se añadió 4-(dimetilamino)piridina (80 mg, 0,661 mmoles) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 2 h. Se añadió cloruro de 2,4,6-trisopropilbencenosulfonilo (303 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 18 h más. La mezcla se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 30-50 % en hexanos) para proporcionar 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de 1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]etil (201 mg, 0,265 mmoles, 49 % de rendimiento): MS (EI) para C₃₃H₃₈F₃IN₂O₅S: 759 (MH⁺).

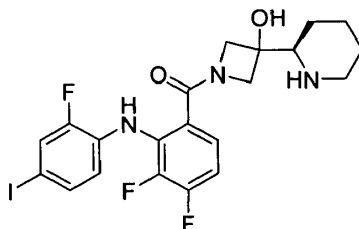
Se disolvió 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de 1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]etil (194 mg, 0,256 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en peso en aceite; 31 mg, 0,775 mmoles) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla se paró con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se repartió con acetato de etilo. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 50 % en hexanos) proporcionó 2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-[(2-metil-1-oxa-5-azaespiro[2.3]hex-5-il)carbonil]anilina (120 mg, 0,253 mmoles, 99 % de rendimiento): MS (EI) para C₁₈H₁₄F₃IN₂O₂: 475 (MH⁺).

Se disolvió 2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-[(2-metil-1-oxa-5-azaespiro[2.3]hex-5-il)carbonil]anilina (50 mg, 0,105 mmoles) en dimetilsulfóxido (0,8 mL) y se trató con *trans*-4-ciclohexanolamina (70 mg, 0,609 mmoles) con microondas con una potencia de 100 W a 100 °C durante 45 minutos. La mezcla se purificó por HPLC en fase inversa y las fracciones limpias se combinaron, se neutralizaron con disolución saturada de bicarbonato de sodio y el disolvente orgánico se retiró *in vacuo*. El residuo acuoso remanente se extrajo dos veces con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo que se trató con ácido clorhídrico acuoso y después se liofilizó para rendir hidrocloreto de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}azetidín-3-ol (36 mg, 0,058 mmoles, 55 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,61 (br s, 0,5H), 8,55 (br s, 0,5H), 8,49-8,33 (m, 1H), 8,08-7,90 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,39 (br d, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,21 (br q, 1H), 6,81 (br d, 1H), 6,77-6,65 (m, 1H), 4,20 (br d, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,97 (br d, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 3,62-3,47 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,54-1,06 (m, 8H); MS (EI) para C₂₄H₂₇F₃IN₃O₃: 590 (MH⁺).

Ejemplo 21(a). Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se preparó el siguiente compuesto de la invención: 1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1-[(1,1-dimetiletil)amino]etil}azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,63 (br s, 0,4H), 8,53 (br s, 0,6H), 7,56 (dt, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,14-3,56 (m, 4H), 2,69-2,53 (m, 1H), 1,00-0,85 (br, 12H); MS (EI) para C₂₂H₂₅F₃IN₃O₂: 548 (MH⁺).

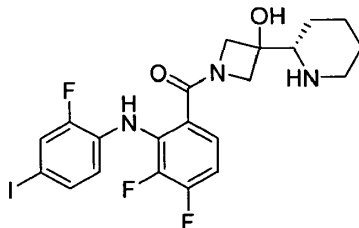
Ejemplo 22(a) y 22(b)

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2R)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol



y

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol



A una disolución de 2-(3-hidroxi-1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (368 mg, 0,94 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 5, en diclorometano (5 mL) se añadió DMAP (115 mg, 0,94 mmoles) y la disolución resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de (R)-(-)- α -Metoxi- α -trifluorometilfenilacetilo (105 μ L, 0,56 mmoles) a la disolución con jeringa y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, después se agitó 12 horas adicionales. La disolución se repartió entonces con bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se filtró y se concentró hasta un residuo aceitoso. La cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo 3:1 como eluyente rindió el menos polar (2R)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (27,5 mg, 5 % de rendimiento), el más polar (2S)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (105 mg, 19 % de rendimiento) y material de partida (253 mg, 69 % de recuperación).

El material de partida así recuperado se recogió en diclorometano (3 mL) seguido de la adición de DMAP (115 mg, 0,94 mmoles) y cloruro de (R)-(-)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetilo (105 μ L, 0,56 mmoles) y la mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Procediendo como anteriormente, se rindió una combinación de (2R)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (46,6 mg, 8 % de rendimiento), el más polar (2S)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (228 mg, 41 % de rendimiento) y material de partida (100,8 mg, 27 % de recuperación).

El material de partida así recuperado se recogió en tetrahidrofurano:diclorometano (1:1, 2 mL) seguido de la adición de DMAP (47 mg, 0,39 mmoles) y cloruro de (R)-(-)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetilo (80 μ L, 0,43 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 12 horas. Procediendo como anteriormente, se rindió una combinación del menos polar (2R)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (144 mg, 26 % de rendimiento). Los derivados de éster quiral así obtenidos se sometieron de nuevo a cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo 3:1 como eluyente para proporcionar el menos polar puro (2R)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (122,8 mg, 22 % de rendimiento) y el más polar (2S)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (177,6 mg, 32 % de rendimiento) ambos como residuos amorfos incoloros.

Se recogió (2R)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (122,8 mg, 0,21 mmoles) en metanol (4 mL) seguido de la adición de hidróxido de sodio acuoso 1M (1 mL) y la disolución resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La disolución se repartió entonces con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo 2:1 para proporcionar (2R)-2-(3-hidroxi-1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (60,8 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido amorfo incoloro. De forma análoga, se preparó (2S)-2-(3-hidroxi-1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (87,4 mg, 75 % de rendimiento).

Se recogieron (2R)-2-(3-hidroxi-1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (60,8 mg, 0,16 mmoles) y Pd/C al 10 % (30 mg) en metanol (2 mL) y la mezcla se hidrogenó a presión ambiente durante una hora. La suspensión se filtró entonces a través de una almohadilla de celite y se concentró, después se secó *in vacuo* hasta un sólido incoloro. La amina sólida se recogió en THF (1 mL) seguido de la adición de DIPEA (42 μ L, 0,24 mmoles) y fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoilo (63 mg, 0,16 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo 3:2 como eluyente rindió (2R)-2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (74,9 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido amorfo. (2R)-2-[1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,53 (br s, 0,5H), 8,40 (br s, 0,5H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,31 (dt, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,63-6,587 (m, 1H), 4,24-3,90 (m, 4H), 3,37-3,23 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 1,85-1,54 (m, 7H), 1,43 (s, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 576 (M-C₄H₉⁺).

- Se recogió (2*R*)-2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (74,9 mg, 0,12 mmoles) en metanol (1 mL) seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (1 mL) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución se concentró entonces y el residuo se repartió con cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía flash en gel de sílice usando acetato de etilo, después amoniaco acuoso concentrado en cloroformo y metanol (0,1:10:1) como eluyentes rindió 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2*R*)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol (57,3 mg) como un sólido amorfo incoloro. La base libre se recogió en metanol (1 mL), después se llevó hasta aproximadamente pH 1 por la adición de HCl 4 N en dioxano y la disolución se concentró. El residuo se trituró con etil éter para rendir una suspensión. El sólido se recogió por filtración para rendir sal hidrocloreto de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2*R*)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol (49 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,43-8,39 (d, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,33-7,31(dt, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 4H), 3,10-3,08 (d, 1H), 2,72-2,69 (d, 1H), 2,64-2,62 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,36-1,16 (m, 4H); MS (EI) para C₂₁H₂₁F₃IN₃O₂: 532 (MH⁺).
- Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:
- Ejemplo 22(c).** (2*S*)-2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,52 (br s, 0,5H), 8,39 (br s, 0,5H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,31(dt, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,25-3,88 (m, 4H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 1,85-1,54 (m, 7H), 1,43 (s, 9H); MS (EI) para C₂₆H₂₉F₃IN₃O₄: 576 (M-C₄H₉⁺).
- Ejemplo 22(d).** Hidrocloreto de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2*S*)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₄-Metanol): 7,49-7,46 (dd, 1H), 7,37-7,35(dt, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,39-4,32 (dd, 1H), 4,21-4,18 (dd, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,97-3,88 (dd, 1H), 3,57-3,32 (m, 1H), 3,02-2,96 (dd, 1H), 1,90-1,50 (m, 7H); MS (EI) para C₂₁H₂₁F₃IN₃O₂: 532 (MH⁺).
- Ejemplo 22(e).** Sal acetato de 1-({2-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-3,4-difluorofenil}carbonil)-3-piperidín-2-ilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,56 (d, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 1H), 6,64-6,70 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,76-1,88 (m, 3H), 1,44-1,64 (m, 3H). MS (EI) para C₂₁H₂₁BrClF₂N₃O₂: 500 (M-H).
- Ejemplo 22(f).** Sal acetato de 1-({2-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3,4-difluorofenil}carbonil)-3-piperidín-2-ilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,52 (br s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35-7,15 (m, 3H), 6,88-6,79 (m, 1H), 4,15-3,96 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,71-1,42 (m, 3H), 1,25-1,14 (m, 2H), 1,03-0,90 (m, 1H); MS (EI) para C₂₁H₂₁BrF₃N₃O₂: 485 (MH⁺).
- Ejemplo 22(g).** 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-pirrolidín-2-ilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,45 (dd, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,13-6,99 (m, 1H), 6,67-6,54 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,08-3,91 (m, 2H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,27 (t, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 1,93-1,67 (m, 3H), 1,55-1,42 (m, 1H). MS (EI) para C₂₀H₁₉F₃IN₃O₂: 518 (MH⁺).
- Ejemplo 22(h).** Acetato (sal) de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metilpirrolidín-2-il)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,46 (dd, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 7,12-6,99 (m, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 4,37-3,87 (m, 4H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 3H), 2,20-2,06 (m, 1H), 2,00-1,67 (m, 8H). MS (EI) para C₂₁H₂₁F₃IN₃O₂: 532 (MH⁺).
- Ejemplo 22(i).** Acetato (sal) de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-etilpirrolidín-2-il)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,46 (d, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,66-6,57 (m, 1H), 4,34-3,89 (m, 4H), 3,57 (t, 1H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,28-2,81(m, 3H), 2,25-1,72 (m, 8H), 1,31-1,18 (m, 3H). MS (EI) para C₂₂H₂₃F₃IN₃O₂: 546 (MH⁺).
- Ejemplo 22(j).** Sal acetato de 1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(2*S*)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 8,30 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,38-3,24 (m, 3H), 3,08 (bs, 1H), 2,88 (bs (1*H*), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,66-1,32 (m, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₄F₂IN₅O₂: 568 (MH⁺).
- Ejemplo 22(k).** Sal acetato de 1-({7-fluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-3-[(2*S*)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 8,22 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,46 (m, 1H), 4,21 (d, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 3H), 3,10 (bs, 1H), 2,88 (bs (1*H*), 1,88-1,70 (m, 3H), 1,64-1,28 (m, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₄F₂IN₅O₂: 568 (MH⁺).
- Ejemplo 22(m).** 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3-fluoro-5-({3-hidroxi-3-[(2*S*)-piperidín-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-1-metilpiridín-2(1*H*)-ona: MS (EI) para C₂₁H₂₃BrF₂N₄O₃: 498 (MH⁺).
- Ejemplo 22(n).** 1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridín-6-il}carbonil)-3-[(2*S*)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 8,79 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,95-

7,02 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,72 (q, 1H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 1,93 (t, 3H), 1,51-1,70 (m, 3H); MS (EI) para $C_{22}H_{22}ClFIN_5O_2$: 532 (MH⁺).

Ejemplo 22(o). 1-({7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, d₄-MeOH): 8,85 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,10-4,27 (m, 2H), 3,87 (q, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,02 (s, 1H), 1,88-1,94 (m, 3H), 1,58-1,69 (m, 3H); $C_{22}H_{22}BrCl_2N_5O_2$: 540 (MH⁺).

Ejemplo 22(p). 1-({6-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-7-fluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 8,50 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,20-3,98 (br m, 4H), 3,11 (d, 1H), 2,77-2,50 (br m, 5H), 1,80-1,15 (br m, 6H); MS (EI) para $C_{23}H_{23}BrClFN_4O_3$: 537 (MH⁺).

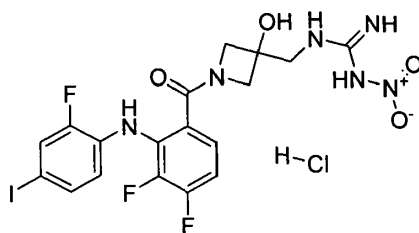
Ejemplo 22(q). 1-({3-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,53 (2d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,82 (bs, 1H), 1,66 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,22 (m, 1H); MS (EI) para $C_{21}H_{22}F_2IN_3O_2$: 514 (MH⁺).

Ejemplo 22(r). 1-({4-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,42 (2d, 1H), 7,34-7,18 (m, 4H), 6,46 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,04 (d, 1H), 2,52 (dd, 2H), 1,76 (bs, 0,5H), 1,58 (m, 2,5H), 1,32 (m, 2H), 1,18 (m, 0,5H), 1,04 (m, 0,5H); MS (EI) para $C_{21}H_{22}F_2IN_3O_2$: 514 (MH⁺).

Ejemplo 22(s). 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona: ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO): 10,19 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,59 (q, 1H), 4,13-4,27 (m, 2H), 3,77 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,02 (d, 2H), 2,71 (d, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,53 (d, 1H), 1,32 (s, 2H), 1,17 (t, 1H); MS (EI) para $C_{20}H_{23}FIN_5O_3$: 528 (MH⁺).

Ejemplo 23

Hidrocloreto de 1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]metil]-3-nitroguanidina

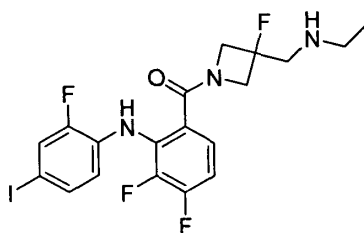


A una mezcla de 2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-(1-oxa-5-azaespiro[2.3]hex-5-ilcarbonil)anilina (0,15g, 0,33 mmoles), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 21, y nitroguanidina (0,1 g, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (3,00 mL), se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 mL, 2,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. Las fracciones se recogieron y el disolvente se concentró. El residuo se repartió con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración dieron como resultado un residuo amorfo, que se disolvió en metanol, y se añadió HCl 4 N en dioxano (80 µL, 0,33 mmoles) a la disolución. Se formó un precipitado blanco y se recogió por filtración. El sólido se lavó con hexano, y se secó para rendir 76 mg (38 %) de hidrocloreto de 1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]metil]-3-nitroguanidina. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,46 (2d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,51 (d, 2H); MS (EI) para $C_{18}H_{16}F_3IN_6O_4$: 565 (MH⁺).

Ejemplo 23(a). Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención: hidrocloreto de 1-ciano-3-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]metil]guanidina. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,47 (2d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,43 (s, 2H); MS (EI) para $C_{19}H_{16}F_3IN_6O_2$: 545 (MH⁺).

Ejemplo 24

6-({3-[(etilamino)metil]-3-fluoroacetidín-1-il}carbonil)-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina

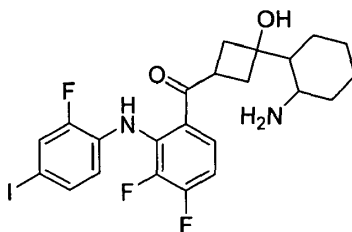


A [[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil]etilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (27 mg, 0,044 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los del Ejemplo 3 y seguido de protección con Boc, en cloroformo (2,5 mL) se añadió DAST (11,8 μ L, 0,089 mmoles) y se agitó durante 3,5 hr a temperatura ambiente. Se paró con agua (15 mL), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con cloroformo (2 X 15mL). Los extractos de cloroformo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para rendir [[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-fluoroacetidin-3-il]metil]etilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (19,0 mg, 70 %).

Al [[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-fluoroacetidin-3-il]metil]etilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (19,0 mg, 0,031 mmoles) en acetonitrilo (1,0 mL), se añadió una disolución 4,0N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1,0 mL). Después de 1,5hr, la disolución se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para rendir el compuesto del título (4,30 mg, 27 %). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): 8,25 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,33-4,05 (br m, 4H), 3,07-2,95 (br m, 2H), 2,65 (q, 2H), 1,08 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{IN}_3\text{O}$: 508 (MH^+).

Ejemplo 25

3-(2-aminociclohexil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidino-3-ol



Una disolución de 1-(trimetilsiloxi)ciclohexeno (200 mg, 1,17 mmoles) y 3-oxoazetidina-1-carboxilato de bencilo (289 mg, 1,41 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 3, en tetrahidrofurano (3,90 mL) se enfrió hasta -78°C durante 10 minutos seguido de la adición de tetracloruro de titanio (0,13 mL, 1,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas adicionales a -78°C . La mezcla se paró con bicarbonato de sodio acuoso y la capa acuosa se extrajo con éter (2x). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en columna de cromatografía de gel de sílice (3:2 hexanos/acetato de etilo) para rendir 3-hidroxi-3-(2-oxociclohexil)azetidina-1-carboxilato de bencilo (328 mg, 37 %). ^1H RMN (CDCl_3): 7,28-7,34 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,02 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 2,71 (q, 1H), 2,29-2,43 (m, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,66 (d, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 303 (MH^+).

Una disolución de 3-hidroxi-3-(2-oxociclohexil)azetidina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 330 mmoles) en metanol (1,60 mL) en presencia de acetato de amonio (191 mg, 2,48 mmoles) se enfrió hasta 0°C durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (81,5 mg, 1,30 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de hidrógeno 6 N (800 μ L) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se basificó con bicarbonato de sodio acuoso (pH 9) y se extrajo con diclorometano. La parte orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir 3-(2-aminociclohexil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de bencilo (73,7 mg, 73 %). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 305 (MH^+).

A una disolución de 3-(2-aminociclohexil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de bencilo (202 mg, 0,663 mmoles) en dioxano-agua (1:1, 2,5 mL) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (138 mg, 0,630 mmoles) y bicarbonato de sodio sólido (112 mg, 1,33 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir 3-(2-*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de bencilo (237 mg, 100 %). ^1H RMN (CH_3OH): 7,15-7,21 (m, 5H), 5,45 (s, 0,5H), 5,20 (d, 0,5H), 4,95 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,81 (d, 2H), 1,43-1,74 (m, 5H), 1,39 (s, 1H), 1,31 (s, 11H), 1,20 (s, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: 405 (MH^+).

Una disolución de 3-(2-*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de bencilo (237 mg, 0,586 mmoles) en acetato de etilo (2 mL) se hidrogenó sobre paladio sobre carbón al 10 % (200 mg, 0,586 mmoles) a 40 psi durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar 2-(3-hidroxiacetidin-

3-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (181 mg, 100 %). ^1H RMN (CDCl_3): 5,10 (s, 1H), 4,80 ((s, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,36 (d, 1H), 1,77 (s, 2H). 1,40-1,53 (m, 1H), 1,36 (d, 9H), 1,25 (s, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: 271 (MH^+).

5 A una disolución de 2-(3-hidroxiacetidin-3-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (181 mg, 0,669 mmoles) y fluoruro de 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzoilo (265 mg, 0,669 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, en tetrahidrofurano (2,2 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (110 μL) a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 45 minutos, momento en el que se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico al 10 %. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir 2-(1-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzoil)-3-hidroxiacetidin-3-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo. Este material crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Se disolvió 2-(1-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzoil)-3-hidroxiacetidin-3-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo en una mezcla de metanol (4 mL) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (3 mL). La disolución se calentó hasta reflujo, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa. Las fracciones purificadas se evaporaron a sequedad y se repartieron entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un aceite. El residuo se recogió en metanol (2 mL) y se añadió cloruro de hidrógeno (4M en dioxano) (700 μL) y se evaporó a sequedad para rendir el compuesto del título hidrocloreto de 3-(2-aminociclohexil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidín-3-ol (44,7 mg, 12 %).

20 ^1H RMN (400MHz, d_6 -DMSO): 8,58 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,16-7,25 (m, 1H), 6,69 (dt, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,26 (d, 0,5H), 4,17 (d, 0,5H), 4,04 (t, 1H), 3,90 (t, 1H), 3,79 (d, 0,5H), 3,65-3,73 (m, 0,5H), 3,45-3,51 (m, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,65-1,88 (m, 2H), 1,47 (s, 4H), 1,16-1,37 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 546 (MH^+).

25 Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

30 **Ejemplo 25(c).** 3-(2-aminociclohexil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidín-3-ol; ^1H RMN (400MHz, d_6 -DMSO): 8,56 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,59 (td, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,41 (s, 0,5H), 6,17 (s, 0,5H), 3,91-4,27 (m, 2,5H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 0,5H), 2,19-2,26 (m, 1H), 1,54-1,94 (m, 5H), 1,30-1,39 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 532 (MH^+).

Ejemplo 25(a) y Ejemplo 25(b)

35 (\pm)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((trans)-2-hidroxíciclohexil)azetidín-3-ol
y
(\pm)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((cis)-2-hidroxíciclohexil)azetidín-3-ol

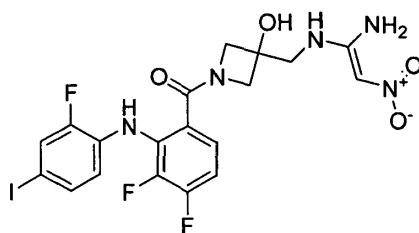
40 Los compuestos de los ejemplos 25a y 25b se sintetizaron empezando a partir de 3-hidroxi-3-(2-oxíciclohexil)azetidina-1-carboxilato de bencilo preparado según el procedimiento proporcionado en el ejemplo 25. La cetona se redujo para proporcionar 3-hidroxi-3-(2-hidroxíciclohexil)azetidina-1-carboxilato de bencilo como una mezcla de diastereómeros racémicos que se sometieron a hidrogenación para rendir 3-(2-hidroxíciclohexil)azetidín-3-ol. Se llevó adelante el 3-(2-hidroxíciclohexil)azetidín-3-ol en una etapa de acoplamiento con fluoruro de 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzoilo de la manera habitual. El material acoplado así obtenido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa en donde la fracción 1 se asignó de forma tentativa como (\pm)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((trans)-2-hidroxíciclohexil)azetidín-3-ol (Ejemplo 25a) y la fracción 2 se asignó de forma tentativa como (\pm)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((cis)-2-hidroxíciclohexil)azetidín-3-ol.

45 **Ejemplo 25(a). Fracción que eluyó en primer lugar:** ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 7,44 (2d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,46 (d, 0,5H), 4,28 (d, 0,5H), 4,22 (d, 0,5H), 3,98 (dd, 1H), 3,89 (d, 0,5H), 3,85 (s, 0,5H), 3,77 (d, 0,5H), 3,56 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,46-1,74 (m, 4H), 0,98-1,32 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: 547 (MH^+).

50 **Ejemplo 25(b). Fracción que eluyó en segundo lugar:** ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 7,44 (2d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,20 (m, 1,5H), 4,19 (s, 0,5H), 4,00 (m, 1,5H), 3,86 (dd, 1H), 3,74 (d, 0,5H), 1,76 (m, 2H), 1,50-1,68 (m, 5H), 1,18-1,46 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: 547 (MH^+).

Ejemplo 26

55 **3-(((E)-1-amino-2-nitroetil)amino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidín-3-ol**

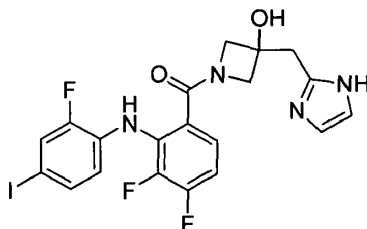


Una disolución de 3-(aminometil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol (0,24 g, 0,5 mmoles), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3, y 1,1-bis(metil)io-2-nitroetileno disponible comercialmente (0,083 g, 0,5 mmoles) en etanol (5 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para rendir 0,10 g (39%) de 1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((Z)-1-(metil)io-2-nitroetil)amino)metil)azetidina-3-ol. MS (EI) para C₂₀H₁₈F₃IN₄O₄S: 595 (MH⁺).

A una disolución de (0,05 g 0,08 mmoles) 1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((Z)-1-(metil)io-2-nitroetil)amino)metil)azetidina-3-ol en etanol (2 mL) se añadió hidróxido de amonio (0,1 mL, 0,8 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. Las fracciones se recogieron y el disolvente se concentró. El residuo se repartió con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración dieron como resultado un residuo amorfo, que se disolvió en metanol, y se añadió HCl 4 N en dioxano (40 µL, 0,16 mmoles) a la disolución. Se formó un precipitado blanco y se recogió por filtración en vacío. El sólido se lavó con hexano, y se secó para rendir 42 mg (87 %) de hidrocloreuro de 3-((E)-1-amino-2-nitroetil)amino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,58 (t, 0,5H), 7,44 (t, 0,5H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 3,90-4,30 (m, 4H) 3,72 (s, 2H); MS (EI) para C₁₉H₁₇F₃IN₅O₄: 564 (MH⁺).

Ejemplo 27

1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)azetidina-3-ol



Una disolución de 2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etil)oxi)metil)-1H-imidazol (0,5 g, 2,3 mmoles) (preparado usando procedimientos similares a los descritos en Clader *et. al. J. of Med. Chem.* **1995**, *38*(10), 1600-7) en tetrahidrofurano (5 mL) se enfrió hasta -78 °C, y se añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 0,990 mL, 2,5 mmoles). Después de 2 horas, se añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,60 g, 3,5 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3, en 2,0 mL de tetrahidrofurano y la disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se paró con un exceso de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 0,37 g (41 %) de 3-[[1-((2-(trimetilsilil)etil)oxi)metil)-1H-imidazol-2-il]metil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,96-6,92 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

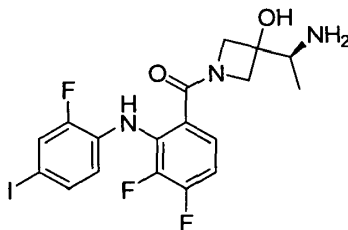
Se disolvió 3-[[1-((2-(trimetilsilil)etil)oxi)metil)-1H-imidazol-2-il]metil]azetidina-3-ol (0,19 g, 0,49 mmoles) en diclorometano (1,5 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y el disolvente se retiró en vacío para proporcionar 0,16 g de sal trifluoroacetato de 3-(1H-imidazol-2-ilmetil)azetidina-3-ol (87 %). El residuo crudo se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

A una disolución de sal trifluoroacetato de 3-(1H-imidazol-2-ilmetil)azetidina-3-ol (0,16 g, 0,42 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,370 mL, 2,13 mmoles) en tetrahidrofurano (2,0 mL), se añadió fluoruro de 3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)benzoilo (0,17 g, 0,42 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La disolución se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC en fase inversa seguido de liofilización de las fracciones puras proporcionó 0,032 g (13 %) de sal acetato de 1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(1H-

imidazol-2-ilmetil)azetidina-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,45 (dd, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,65-6,56 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,17-4,00 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 1,96 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 529 (MH^+).

Ejemplo 28

5 3-[(1R)-1-aminoetil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]azetidina-3-ol



10 A una disolución de diisopropilamina (6,5 mL, 46,3 mmoles) en THF (200 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió butil litio (17 mL de una disolución 2,5 M en hexanos, 42,5 mmoles) durante 5 min. La disolución de diisopropilamida de litio se agitó durante 15 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió una disolución de (S)-4-bencil-3-propionil-2-oxazolidinona (9,0 g, 38,6 mmoles) en THF (100 mL) a la diisopropilamida de litio mediante un embudo de adición durante 26 min. La temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de $-70\text{ }^\circ\text{C}$ durante el curso de la adición. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min más a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Después, se añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (9,5 g, 46,3 mmoles) mediante un embudo de adición durante 25 minutos como una disolución en THF (100 mL). De nuevo, la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de $-70\text{ }^\circ\text{C}$ durante la adición del reactivo. Después de agitar durante 1 hora adicional a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, la mezcla de reacción se paró con disolución saturada de cloruro de amonio y después se dejó calentar hasta rt. Se añadió agua para disolver todo el cloruro de amonio precipitado y se añadió acetato de etilo. Las capas se dividieron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso al 5 %, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 50 %: hexanos al 50 %) para proporcionar 3-hidroxi-3-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-[(4S)-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]etil]azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo como un sólido cristalino blanco (6,03 g, 13,8 mmoles, 36 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (m, 8H), 7,20 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 4,10 (q, 1H), 4,03-3,93 (m, 3H), 3,28 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 1,29 (d, 3H).

25 Se preparó una disolución de monohidrato de hidróxido de litio (1,16 g, 27,6 mmoles) en peróxido de hidrógeno al 30 % (13,2 mL, 138 mmoles) y se añadió posteriormente lentamente a una disolución de 3-hidroxi-3-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-[(4S)-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]etil]azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (6,03 g, 13,8 mmoles) en THF (80 mL) y agua (20 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Después, la mezcla se agitó durante 1 h a rt, el peróxido de hidrógeno se paró cuidadosamente con sulfato de sodio 1 M (150 mL, 150 mmoles). El THF se retiró *in vacuo*, y la mezcla se acidificó entonces hasta $\text{pH}=2$ con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gradiente, metanol al 5 %: diclorometano al 95 % a metanol al 10 %: diclorometano al 90 %) para proporcionar ácido (2R)-2-(3-hidroxi-1-[(fenilmetil)oxi]carbonil)azetidina-3-il)propanoico como un aceite incoloro (2,77 g, 9,9 mmoles, 72 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,31 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,88 (q, 1H), 1,28 (d, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: 280 (MH^+).

35 A una disolución de ácido (2R)-2-(3-hidroxi-1-[(fenilmetil)oxi]carbonil)azetidina-3-il)propanoico (2,77 g, 9,9 mmoles) en tolueno (100 mL) se añadió trietilamina (1,52 mL, 10,9 mmoles) seguido de difenil fosforil azida (2,24 mL, 10,4 mmoles). La mezcla se calentó hasta $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h y se enfrió entonces hasta rt. Los materiales volátiles se retiraron *in vacuo*, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente: hexanos al 50 %: acetato de etilo al 50 % hasta acetato de etilo al 100 %). El producto deseado, éster de fenilmetilo del ácido (8R)-8-metil-6-oxo-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxílico, se aisló como un jarabe viscoso incoloro (1,84 g, 6,6 mmoles, 67 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,32 (m, 5H), 5,66 (br s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,34 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,98 (q, 1H), 1,34 (d, 3H).

45 A una disolución de éster de fenilmetilo del ácido (8R)-8-metil-6-oxo-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxílico (1,84 g, 6,6 mmoles) en metanol (66 mL) se añadió paladio sobre carbón húmedo al 10 % (50 % en masa, 500 mg). La suspensión resultante se agitó bajo 1 atm de hidrógeno durante 1 h. El catalizador se retiró entonces por filtración a través de celite. El filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar (8R)-8-metil-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona como un sólido blanco (0,99 g, rendimiento cuantitativo). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,23 (br s, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 1,38 (d, 3H); MS (EI) para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: 143 (MH^+).

50 Una disolución de (8R)-8-metil-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona (937 mg, 6,6 mmoles), ácido acético (0,756 mL, 13,2 mmoles), y benzaldehído (1,0 mL, 9,9 mmoles) en metanol (65 mL) se trató con cianoborohidruro de sodio (829 mg, 13,2 mmoles) a rt durante 30 min. La mezcla se enfrió entonces hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$, y se añadió ácido clorhídrico 3 N (100 mL). El metanol se retiró entonces *in vacuo*. La disolución acuosa resultante se lavó con acetato de etilo. El

lavado de acetato de etilo se volvió a extraer con ácido clorhídrico 1 N, y las fases ácidas acuosas se combinaron y se basificaron con carbonato de potasio. La fase orgánica se desechó. La mezcla acuosa se extrajo entonces tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La (8*R*)-8-metil-2-(fenilmetil)-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona deseada se obtuvo con una pureza del 93 % como un líquido lechoso incoloro (1,33 g, 5,73 mmoles, 87 % de rendimiento). MS (EI) para C₁₃H₁₆N₂O₂: 233 (MH⁺).

A una disolución de (8*R*)-8-metil-2-(fenilmetil)-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona (1,33 g, 5,7 mmoles) en dioxano (40 mL) y agua (20 mL) se añadió octahidrato de hidróxido de bario (9,0 g, 28,5 mmoles), y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 3 N (10 mL) y se añadió diclorometano (50 mL). La mezcla bifásica se trató con carbonato de potasio (1,6 g, 11,4 mmoles) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,11 g, 9,7 mmoles). Después de agitar vigorosamente a rt durante 17 h, los sólidos se retiraron por filtración, y las capas se dividieron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en metanol (60 mL) y se trató con carbonato de potasio (3,0 g, 22 mmoles) añadido en dos partes durante 4 h a reflujo. Después de enfriar, el metanol se retiró *in vacuo*, y los sólidos residuales se cargaron directamente en una columna de sílice. Después de purificar (metanol al 5 %:diclorometano al 95 %), se obtuvo {(1*R*)-1-[3-hidroxi-1-(fenilmetil)azetidín-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo como un jarabe incoloro (1,07 g, 3,5 mmoles, 62 % de rendimiento). MS (EI) para C₁₇H₂₆N₂O₃: 307 (MH⁺).

A una disolución de {(1*R*)-1-[3-hidroxi-1-(fenilmetil)azetidín-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,07 g, 3,5 mmoles) en metanol se añadió paladio sobre carbón húmedo al 10 % (50% en masa, 250 mg). La suspensión resultante se sometió a 1 atmósfera de hidrógeno durante 7 h, y se añadieron 250 mg adicionales de catalizador durante el curso de la reacción. El catalizador se retiró entonces por filtración a través de celite. El filtrado se concentró entonces *in vacuo* para proporcionar [(1*R*)-1-(3-hidroxi)azetidín-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo como un jarabe incoloro (800 mg, rendimiento cuantitativo). MS (EI) para C₁₀H₂₀N₂O₃: 161 (M - *tert*-butilo + H).

A una disolución de [(1*R*)-1-(3-hidroxi)azetidín-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (200 mg, 0,92 mmoles) en diclorometano (5 mL) se añadió diisopropiletilamina (228 µL, 1,38 mmoles) y fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoilo (preparado según los procedimientos descritos en la Referencia 1) (363 mg, 0,92 mmoles). La mezcla se agitó a rt durante 16 h, después de lo cual los materiales volátiles se retiraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos al 50 %: acetato de etilo al 50 %) para proporcionar {(1*R*)-1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi)azetidín-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo como una película incolora (333 mg, 0,56 mmoles, 61 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (br s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,74 (br d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,96 (br s, 1H), 3,77 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,18 (d, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₅F₃N₃O₄: 536 (M - *tert*-butilo + H).

Una disolución de {(1*R*)-1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi)azetidín-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (333 mg, 0,56 mmoles) en metanol (10 mL) se trató con ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 1,4 mL, 5,6 mmoles) a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar, los materiales volátiles se retiraron *in vacuo* para proporcionar hidrocloreto de 3-[(1*R*)-1-aminoetil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol como un sólido blanco (285 mg, 0,54 mmoles, 97 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,83 (br s, 3H), 7,59 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (q, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,11 (dd, 3H); MS (EI) para C₁₈H₁₇F₃N₃O₂: 492 (MH⁺)

Para establecer el exceso enantiomérico (ee) de este material, se disolvió el hidrocloreto de 3-[(1*R*)-1-aminoetil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol (21 mg, 0,040 mmoles) en diclorometano (400 µL) y se trató con diisopropiletilamina (20 µL, 0,12 mmoles) y cloruro de (*R*)-(-)-α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacetilo a rt durante 15 min. Se retiró una parte alícuota y se analizó por HPLC quiral. Se encontró que el exceso diastereomérico de (2*S*)-N-[(1*R*)-1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi)azetidín-3-il]etil]-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanamida era el 91 %, y por extrapolación, también se asignó que el ee de 3-[(1*R*)-1-aminoetil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol era el 91 %.

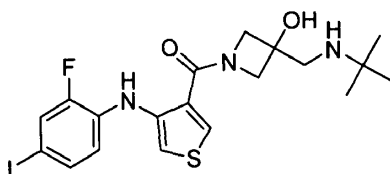
Ejemplo 28a. Usando la secuencia descrita anteriormente, empezando con (*R*)-4-bencil-3-propionil-2-oxazolidinona, se preparó 3-[(1*S*)-1-aminoetil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol usando procedimientos similares excepto en que el 3-hidroxi-3-[(1*S*)-1-metil-2-oxo-2-[(4*R*)-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]etil]azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo requirió recristalizaciones adicionales de isopropanol. Usando el mismo método que el descrito anteriormente en el Ejemplo 28, se determinó que el 3-[(1*S*)-1-aminoetil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol tenía un 98,4 % de ee. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,84 (br s, 3H), 7,59 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (q, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,11 (dd, 3H); MS (EI) para C₁₈H₁₇F₃N₃O₂: 492 (MH⁺).

Ejemplo 28b. A 3-[(1*S*)-1-aminoetil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol (87,4 mg, 0,18 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 28, se añadió formaldehído (al 37 % acuoso, 14 mg, 0,18 mmoles) en metanol (2 mL) y borohidruro de sodio (7 mg, 0,18 mmoles).

La mezcla se agitó durante 3 h a rt, después de lo cual, se añadió borohidruro de sodio (16 mg, 0,42 mmoles). Después de agitar 1,25 h adicionales, se añadió más formaldehído (al 37 % acuoso, 1 gota), y la mezcla se agitó 3 días a rt. Se añadió entonces una espátula pequeña más (~50 mg) de borohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 30 min. Después de parar con HCl 1 N, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa. El material limpio se convirtió en su sal hidrocloreto para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil]azetidín-3-ol como un sólido amarillo (21,7 mg, 0,040 mmoles, 22 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (q, 1H), 6,62 (dt, 1H), 4,36 (dd, 1H), 4,21-3,91 (m, 3H), 3,44 (q, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,29 (br m, 3H); MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃IN₃O₂: 506 (MH⁺).

10 Ejemplo 29

3-[(1,1-Dimetiletil)amino]metil)-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidín-3-ol



A una mezcla de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (1,75 g, 11 mmoles) (disponible comercialmente o preparado usando procedimientos similares a los descritos en Rossy *et. al. J. Org. Chem.* **1980**, *45*(4), 617-2) en 15 mL de etanol se añadió 2-fluoro-4-yodoanilina (2,6 g, 11 mmoles) seguido de la adición de varias gotas de ácido acético. La mezcla se puso a reflujo durante 3 hrs. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el producto precipitó. Este producto se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo, éter, se secó *in vacuo* para rendir el 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2,5-dihidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (1,7 g, 42 %). ¹HRMN (d₆-DMSO): 9,80 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,69 (s, 3H); MS(EI) para C₁₂H₁₁FINO₂S: 380 (MH⁺).

A una mezcla de 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2,5-dihidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (1,2 g, 3,16 mmoles) en 10 ml de tolueno anhidro se añadió 2,3,5,6-tetraclorociclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (0,78 g, 3,16 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 50 °C y se concentró *in vacuo* a sequedad y se enfrió hasta temperatura ambiente. Al residuo se añadió etanol y la mezcla se puso a reflujo durante varios minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y el producto cristalino azul claro se retiró por filtración y se secó *in vacuo* para rendir 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,74 g, 62 %). ¹HRMN (d₆-DMSO): 8,78 (s, 1H), 8,42(d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37(t, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,85(s, 3H); MS(EI) para C₁₂H₉FINO₂S: 378 (MH⁺).

Una mezcla de 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,74g, 1,96 mmoles) en la disolución de hidróxido de potasio (0,3g) en etanol / agua (4ml/4ml) se calentó hasta 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 4 ml de agua y se extrajo con éter. La capa de agua se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2, el producto precipitó y se retiró por filtración, se lavó varias veces con agua y se secó *in vacuo* para rendir ácido 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tiofeno-3-carboxílico (0,59 g, 83 %). ¹H RMN (d₆-DMSO): 13,20 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,11 (s, 1H); MS(EI) para C₁₁H₇FINO₂S: 362 (MH⁺).

Se disolvieron ácido 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tiofeno-3-carboxílico (200 mg, 0,551 mmoles), 4-(dimetilamino)piridina (202 mg, 1,65 mmoles) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (127 mg, 0,662 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y entonces se añadió hidrocloreto de 3-(hidroximetil)azetidín-3-ol (72 mg, 0,516 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico al 20 %. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con cloruro de litio al 5 %, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se cristalizó de diclorometano para rendir 1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)-3-(hidroximetil)azetidín-3-ol (247 mg, 0,551 mmoles, rendimiento cuantitativo) como cristales blanquecinos: MS (EI) para C₁₅H₁₄FIN₂O₃S: 449 (MH⁺).

Se suspendió 1-({4-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)-3-(hidroximetil)azetidín-3-ol (247 mg, 0,551 mmoles), en diclorometano (10 mL) y se trató con 4-(dimetilamino)piridina (80 mg, 0,661 mmoles), y cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (183 mg, 0,604 mmoles) a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexanos) para proporcionar 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de [1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]metilo (101 mg, 0,141 mmoles, 26 % de rendimiento): MS (EI) para C₃₀H₃₆FIN₂O₅S₂: 715 (MH⁺).

Se disolvió 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de [1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]metilo (101 mg, 0,141 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) y se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60 % en peso en aceite; 17 mg, 0,425 mmoles) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron tetrahidrofurano (2 mL) y *terc*-butilamina (0,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se lavó con salmuera, se secó

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa y las fracciones limpias se combinaron, se neutralizaron con disolución saturada de bicarbonato de sodio y el disolvente orgánico se retiró *in vacuo*. El residuo acuoso remanente se extrajo dos veces con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir 3-[[1,1-dimetiletil]amino]metil]-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidina-3-ol (8 mg, 0,016 mmoles, 11 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,64 (br, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 2,68 (br, 2H) 1,04 (s, 9H); MS (EI) para C₁₉H₂₃FIN₃O₂S: 504 (MH⁺).

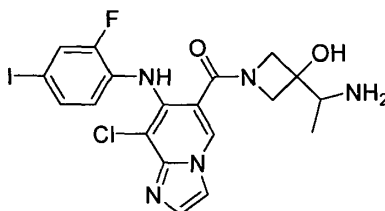
Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 29(a). 3-[(dimetilamino)metil]-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,91 (d, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,17-3,13 (m, 3H), 2,90 (s, 2H), 1,87-1,83 (m, 3H); MS(EI) para C₁₇H₁₉FIN₃O₂S: 476 (MH⁺).

Ejemplo 29(b). 1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidina-3-amina: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,90 (d, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,47 (br.s, 2H), 4,22-4,16 (m, 2H); MS(EI) para C₁₄H₁₃FIN₃O₂S: 418 (MH⁺).

Ejemplo 30

3-(1-aminoetil)-1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)azetidina-3-ol



A una suspensión de hidruro de sodio (72 mg, 1,75 mmol, 60 % en peso) en tetrahidrofurano (1 mL) enfriada hasta 0 °C se añadió nitroetano (125 µL, 1,75 mmoles). La suspensión se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos, después se enfrió de nuevo hasta 0 °C. A la suspensión se añadió gota a gota una disolución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (300 mg, 1,75 mmoles, en 2 mL de tetrahidrofurano), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 3. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se paró mediante la adición de ácido cítrico acuoso al 20 %, y después se repartió con acetato de etilo. La parte acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo y la parte orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un aceite incoloro que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexanos, el producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 250 mg, 1,02 mmoles (58 %) de 3-hidroxi-3-(1-nitroetil)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 6,46 (s, 1H), 5,01 (q, 1H), 4,24-3,97 (m, 2H), 3,77-3,60 (m, 2H), 1,41 (d, 3H), 1,39 (s, 9H).

Se disolvió 3-hidroxi-3-(1-nitroetil)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en metanol (5 mL) y se trató con HCl 4 N en dioxano. La disolución se calentó brevemente a reflujo y después se concentró *in vacuo* para rendir 178 mg, 0,98 mmoles (96 %) de hidrocloreto de 3-(1-nitroetil)azetidina-3-ol como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 9,30 (br s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 5,12 (q, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 1,44 (d, 3H).

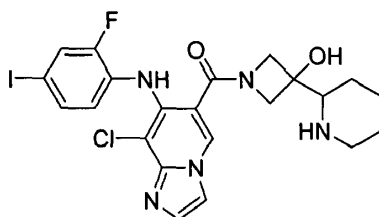
Una disolución de ácido 8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (150 mg, 0,35 mmoles) (preparado usando procedimientos similares a los descritos en US 2006030610 y US 2005054701), *N,N*-diisopropiletilamina (300 µL, 1,74 mmoles), PyBOP (180 mg, 0,35 mmoles) e hidrocloreto de 3-(1-nitroetil)azetidina-3-ol (76 mg, 0,42 mmoles) en dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió entonces entre cloruro de litio acuoso al 5 %, y acetato de etilo. La parte acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con ácido cítrico acuoso al 20 %, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un residuo marrón que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano, el producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 195 mg, 0,35 mmoles (100 %) de 1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-(1-nitroetil)azetidina-3-ol como una espuma amarilla. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,28 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,02 (br s, 1H), 4,79 (q, 1H), 4,45-3,96 (4H), 1,56 (d, 3H). MS (EI) para C₂₀H₁₉ClFIN₃O₄: 560 (MH⁺).

A una disolución de 1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-(1-nitroetil)azetidina-3-ol (195 mg 0,35 mmoles) en tetrahidrofurano/agua (5 mL, 4:1) se añadió polvo de hierro (193 mg, 3,5 mmoles) y formato de amonio (438 mg, 7,0 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora, después se enfrió hasta

temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. El celite se lavó tres veces con etanol hirviendo (20 mL). El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se diluyó con acetato de etilo. El precipitado que se formó se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se repartió con agua. La parte acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un residuo amarillo que se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. El producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 35 mg, 0,05 mmoles (15 %) de sal acetato de 3-(1-aminoetil)-1-((8-cloro-7-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonil)azetidín-3-ol como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,79 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,54-6,48 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 1H), 2,83 (q, 1H), 0,92-0,88 (m, 3H); MS (EI) para C₁₉H₁₈ClFIN₅O₂: 530 (MH⁺).

10 Ejemplo 31

1-((8-cloro-7-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidín-3-ol



A una disolución de 2-(3-hidroxi-1-((fenilmetil)oxi)carbonil)azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (595 mg, 1,52 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 5, en metanol (5 mL) se añadió paladio sobre carbón catalítico (5 % en peso). La mezcla heterogénea se agitó bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 15 horas a presión ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* para rendir 385 mg, 1,50 mmoles (98 %) de 2-(3-hidroxi-azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como una película incolora sin purificación adicional.

Una disolución de ácido 8-cloro-7-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (78 mg, 0,18 mmoles) (preparado usando procedimientos similares a los descritos en US 2006030610 y US 2005054701), 2-(3-hidroxi-azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (46,7 mg, 0,18 mmoles), 4-(dimetilamino)piridina (66 mg, 0,55 mmoles), y finalmente hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (42 mg, 0,21 mmoles) en dimetilformamida (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de litio acuoso al 5 % y acetato de etilo y la parte acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir un residuo marrón que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo, el producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 101 mg, 0,15 mmoles (83 %) de 2-[1-((8-cloro-7-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como un sólido blanco. El sólido se disolvió inmediatamente en metanol (5 mL) y se añadió HCl 4 N en dioxano. La disolución se calentó brevemente a reflujo y después se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. El producto aislado se concentró *in vacuo* para rendir 36 mg, 0,06 mmoles (40 %) de acetato de 1-((8-cloro-7-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidín-3-ol como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,78 (s, 1H), 8,19 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 8,00 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,54-6,49 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,32-1,14 (m, 2H), 1,07-0,94 (m, 1H); MS (EI) para C₂₂H₂₂ClFIN₅O₂: 570 (MH⁺).

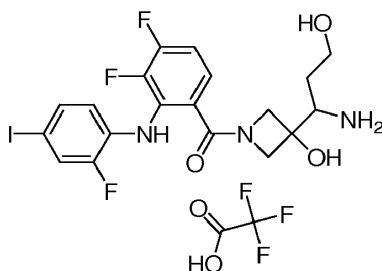
Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 31(a). Sal acetato de 1-((4-fluoro-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-1H-bencimidazol-6-il)carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,35 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,31-6,25 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H), 1,66-1,36 (m, 3H), 1,26-1,08 (m, 2H), 1,01-0,80 (m, 1H); MS (EI) para C₂₃H₂₄F₂IN₅O₂: 568 (MH⁺).

Ejemplo 31(a). Sal acetato de 1-((7-((4-bromo-2-clorofenil)amino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,87 (s, 1H), 8,29 (s, 0,5H), 8,21 (s, 0,5H), 8,04 (s, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,72-3,67 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 2H), 1,66-1,42 (m, 3H), 1,26-1,17 (m, 2H), 1,04-0,94 (m, 1H); MS (EI) para C₂₂H₂₂BrCl₂N₅O₂: 540 (MH⁺).

Ejemplo 32

Sal trifluoroacetato de 3-(1-amino-3-hidroxi-3-propil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidín-3-ol



5 Se agitaron *terc*-butóxido de potasio (1,393 g, 12,4 mmoles) y bromuro de [2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-trifenilfosfonio (5,51 g, 12,4 mmoles) en éter (30 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (1,025 g, 5,0 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 3, y la mezcla se agitó a 35 °C durante 6 h y después a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se filtró a través de celite y el sólido se lavó con éter. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, éter al 20 % en hexanos) proporcionó 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etilidene]azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (220 mg, 0,761 mmoles, 15 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,39-7,28 (m, 5H), 5,43-5,35 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,89 (t, 1H), 4,56 (br d, 4H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,91-3,83 (m, 2H), 2,27 (br t, 2H).

15 Se disolvieron 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etilidene]azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (220 mg, 0,761 mmoles), y N-óxido de 4-metilmorfolina (287 mg, 2,45 mmoles) en acetona / agua (4:1; 10 mL) y se añadió tetróxido de osmio (4 % en peso en agua; 0,05 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después se paró con bisulfito de sodio saturado (2 mL) y se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) proporcionó 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (244 mg, 0,755 mmoles, 99 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,38-7,28 (m, 5H), 5,11-5,07 (m, 3H), 4,14-4,01 (m, 4H), 3,96-3,86 (m, 5H), 3,47 (d, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 2H).

20 Se disolvió 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (235 mg, 0,728 mmoles) en metanol (5 mL) y se trató con paladio sobre carbón al 5 % en peso (50 mg) bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para rendir 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]azetidina-3-ol (0,729 mmoles): MS (EI) para C₈H₁₅NO₄: 190 (MH⁺).

25 Se disolvieron ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (287 mg, 0,730 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en US 7.019.033, 4-(dimetilamino)piridina (178 mg, 1,46 mmoles) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (168 mg, 0,88 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]azetidina-3-ol (0,729 mmoles) en DMF (2 mL) y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de litio al 5 %. La parte orgánica se lavó con ácido cítrico al 20 %, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente acetato de etilo al 90 % en hexanos a acetato de etilo al 100 %) proporcionó 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]azetidina-3-ol (148 mg, 0,262 mmoles, 36 % de rendimiento): MS (EI) para C₂₁H₂₀F₃N₂O₅: 565 (MH⁺).

35 Se disolvió 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]azetidina-3-ol (148 mg, 0,262 mmoles), en diclorometano (10 mL) y se trató con 4-(dimetilamino)piridina (38 mg, 0,31 mmoles), trietilamina (0,036 mL, 0,262 mmoles) y cloruro de 2,4,6-trisopropilbencenosulfonilo (303 mg, 1,0 mmol) a 35 °C durante 15 h. Se añadió cloruro de 2,4,6-trisopropilbencenosulfonilo (100 mg, 0,33 mmoles) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 3,5 h. La mezcla se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 40-50 % en hexanos y después acetato de etilo al 100 %) para proporcionar 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de 1-[1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxiacetidina-3-il]-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil] (30 mg, 0,0361 mmoles, 14 % de rendimiento): MS (EI) para C₃₆H₄₂F₃N₂O₇S: 831 (MH⁺).

45 Se disolvió 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de 1-[1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxiacetidina-3-il]-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil] (50 mg, 0,060 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en peso en aceite; 7 mg, 0,18 mmoles) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos. La mezcla se paró con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se repartió con acetato de etilo. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 50 % en hexanos) proporcionó 6-[[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-oxa-5-azaespiro[2.3]hex-5-il]carbonil]-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina (31 mg, 0,057 mmoles, 94 % de rendimiento): MS (EI) para C₂₁H₁₈F₃N₂O₄: 547 (MH⁺).

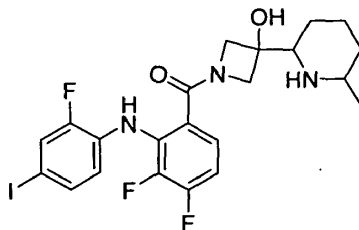
Se disolvió 6-[[2-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1-oxa-5-azaespiro[2.3]hex-5-il]carbonil]-2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina (31 mg, 0,057 mmoles) en dimetilformamida (0,5 mL) y se añadió azida de sodio (20 mg, 0,308 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de litio al 5 %. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 50 % en hexanos) proporcionó 3-[1-azido-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol (25 mg, 0,042 mmoles, 74 % de rendimiento): MS (EI) para C₂₁H₁₉F₃N₅O₄: 590 (MH⁺).

Se disolvió 3-[1-azido-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol (24 mg, 0,041 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 mL) y se trató con ácido clorhídrico acuoso al 5 % (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para rendir 3-azido-3-[1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]propanal (21 mg, 0,0385 mmoles) que se suspendió en etanol (2 mL) y se trató con borohidruro de sodio (5 mg, 0,132 mmoles) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se paró con ácido acético (4 gotas) y se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 70-80 % en hexanos) proporcionó 3-(1-azido-3-hidroxi-3-propil)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol (14 mg, 0,0255 mmoles, 62 % de rendimiento a partir de 3-[1-azido-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,33 (br s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,32 (br d, 1H), 7,13 (br t, 1H), 6,83 (br q, 1H), 6,61 (ddd, 1H), 4,32-3,94 (m, 4H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 2H), 2,56 (br, 1H), 1,94 (br, 2H), 1,26 (br, 1H); MS (EI) para C₁₉H₁₇F₃N₅O₃: 548 (MH⁺).

Se disolvió 3-(1-azido-3-hidroxi-3-propil)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol (14 mg, 0,0255 mmoles) en tetrahidrofurano y agua (1:1, 0,5 mL) y se añadió trifenilfosfina soportada en polímero (~3 mmoles/g; 20 mg, 0,06 mmoles). La mezcla se agitó a 55 °C durante 1 h. Se añadió trifenilfosfina (10 mg, 0,038 mmoles) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC en fase inversa para rendir sal trifluoroacetato de 3-(1-amino-3-hidroxi-3-propil)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol (1,7 mg, 0,003 mmoles, 10 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,47 (dd, 1H), 7,36 (br d, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,05 (br q, 1H), 6,62 (ddd, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 2H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 1H), 1,87-1,70 (m, 2H); MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃N₃O₃: 522 (MH⁺).

Ejemplo 33

1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-(6-metilpiperidin-2-il)azetidín-3-ol



A una disolución de *N,N*-diisopropilamina (1,6 mL, 11,2 mmoles) enfriada hasta -78 °C en THF (15 mL) se añadió una disolución 2,5 M de *n*-BuLi en hexano (4,5 mL, 11,2 mmoles) gota a gota durante 5 minutos y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos más. Se añadió entonces gota a gota 6-metil-1-(fenilmetil)piperidina-2-carbonitrilo (2,4 g, 11,2 mmoles) (preparado usando procedimientos similares a los de Bonin *et. al. Tet. Lett.* **1982**, 23(33), 3369-72) en THF (10 mL) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,3 g, 7,5 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los del Ejemplo 3, en THF (10 mL) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se dejó con agitación toda la noche. La mezcla de reacción se paró con ácido cítrico al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, después se filtraron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo. La purificación adicional por cromatografía flash (acetato de etilo al 30 % en hexanos) rindió 3-[2-ciano-6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como un aceite amarillo claro (0,2 g, 7 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,17-7,40 (m, 5H), 4,42 (d, 1H), 4,04-4,18 (m, 1H), 3,83-4,00 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,22-1,26 (m, 1H), 1,13-1,18 (m, 2H); MS (EI) para C₂₂H₃₁N₃O₃: 386 (MH⁺).

A una disolución agitada de 3-[2-ciano-6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (180 mg, 0,47 mmoles) en etanol (1 mL) se añadió ácido acético (53,5 µL, 0,94 mmoles) seguido de cianoborohidruro de sodio (58,7 mg, 0,94 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C toda la noche. Después

de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de celite y el sólido se lavó con etanol adicional. El filtrado se concentró *in vacuo* y se recogió en acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con disolución 2 M de hidróxido de sodio. La capa de hidróxido de sodio se separó y se lavó con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 3-hidroxi-3-[6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo crudo como un aceite amarillo (60 mg, 36 % de rendimiento). El producto crudo se usó sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,22-7,35 (m, 5H), 4,08 (d, 1H), 3,85-3,96 (m, 3H), 3,57 (d, 1H), 3,33-3,36 (m, 1H), 2,91-3,06 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (d, 3H), 1,05 (d, 2H); MS (EI) para C₂₁H₃₂N₂O₃: 361 (MH⁺).

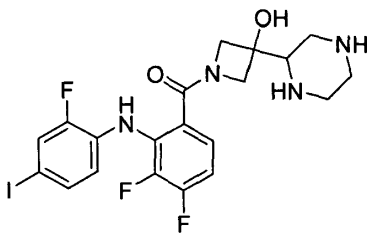
A una disolución de 3-hidroxi-3-[6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (60 mg, 0,16 mmoles) en metanol (0,5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (4N en dioxano, 0,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo* y se azeotropó 3 veces de metanol y dietil éter. Mediante secado, se obtuvo la sal hidrocioruro de 3-[6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]azetidina-3-ol como un residuo marrón oscuro (40 mg, 81 % de rendimiento), que se usó sin más purificación. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): 7,58-7,63 (m, 2H), 7,47-7,49 (m, 3H), 4,78 (d, 1H), 4,44-4,62 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,22-4,26 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 1,60-2,00 (m, 8H), 1,48 (d, 3H); MS (EI) para C₁₆H₂₅ClN₂O: 261 (MH⁺).

A una disolución de hidrocioruro de 3-[6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]azetidina-3-ol (40 mg, 0,13 mmoles) en acetato de etilo (3 mL) se añadió ácido acético (0,5 mL) y Pd/C (50 mg) y la mezcla se hidrogenó a 35 psi durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se concentró *in vacuo* para proporcionar la sal hidrocioruro cruda de 3-[6-metilpiperidin-2-il]azetidina-3-ol (20 mg, 54 %). El producto crudo se usó sin más purificación. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): 4,20-4,40 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,60-3,90 (m, 2H), 1,50-2,00 (m, 6H), 1,45 (d, 3H), 1,26-1,30 (m, 1H); MS (EI) para C₉H₂₀Cl₂N₂O: 171 (MH⁺).

A una disolución a 0 °C de dihidrocioruro de 3-[6-metilpiperidin-2-il]azetidina-3-ol (20 mg, 0,08 mmoles) en DMF (1 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (42 µL, 0,26 mmoles) seguido de fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoilo (32 mg, 0,08 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1 %). Las fracciones se recogieron y se liofilizaron para proporcionar sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(6-metilpiperidin-2-il)azetidina-3-ol (7 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD): 7,44-7,50 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 1H), 6,60-6,63 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 2H), 3,95-4,09 (m, 2H), 3,80-3,95 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,34-3,36 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,62-1,84 (m, 6H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,33 (d, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₃F₃IN₃O₂: 546 (MH⁺).

Ejemplo 34

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperazin-2-ilazetidina-3-ol

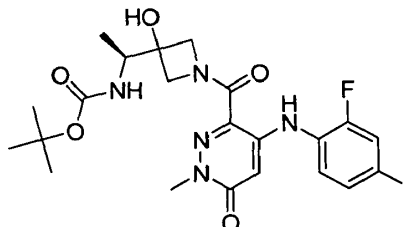


A una disolución de 1,4-bis(fenilmetil)piperazina-2,5-diona disponible comercialmente (2,0 g, 6,8 mmoles) en THF seco (50 mL) a -78 °C se añadió diisopropilamida de litio (disolución 2,0 M en heptano/THF/etilbenceno, 3,4 mL, 6,8 mmoles). La suspensión marrón rojiza resultante se agitó durante 23 min a -78 °C, y después se añadió una disolución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (770 mg, 4,5 mmoles) en THF (10 mL) durante 30 min con una bomba de jeringa. La mezcla se volvió una disolución amarilla brillante al dejarla calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se paró con cloruro de amonio acuoso saturado. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 60 %: hexanos al 40%) para proporcionar 3-[3,6-dioxo-1,4-bis(fenilmetil)piperazin-2-il]-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como una espuma incolora (1,04 g, 2,23 mmoles, 50 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,39-7,29 (m, 7H), 7,23-7,19 (m, 3H), 5,34 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,64 (br s, 1H), 1,43 (s, 9H).

Una disolución de 3-[3,6-dioxo-1,4-bis(fenilmetil)piperazin-2-il]-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,04 g, 2,2 mmoles) en metanol (10 mL) se trató con cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 5,5 mL, 22 mmoles) a 60 °C durante 25 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se concentró. Se añadieron

- acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N al residuo y las fases se separaron. La fase orgánica se desechó. La fase acuosa se basificó con hidróxido de sodio 5 M y la disolución resultante se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano al 85 %: metanol al 14 %: hidróxido de amonio acuoso al 1 %) para proporcionar 3-(3-hidroxiacetidin-3-il)-1,4-bis(fenilmetil)piperazina-2,5-diona como una película incolora (493 mg, 1,35 mmoles, 61 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,39-7,28 (m, 6H), 7,25-7,20 (m, 4H), 5,39 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,27 (m, 2H); MS (EI) para C₂₁H₂₃N₃O₃: 366 (MH⁺).
- Una disolución de 3-(3-hidroxiacetidin-3-il)-1,4-bis(fenilmetil)piperazina-2,5-diona (493 mg, 1,35 mmoles) en dimetiléter de etilenglicol (12 mL) se trató con borohidruro de sodio (511 mg, 13,5 mmoles) seguido de la adición lenta de trifluoruro de boro-eterato de dietilo. La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió metanol (17 mL) seguido de la adición cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado (7 mL). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 70 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el residuo insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró hasta una mezcla acuosa de aproximadamente 10 mL de volumen. Esta mezcla se enfrió hasta 0 °C y después se basificó hasta pH 10 con hidróxido de sodio 5 M (aproximadamente 17 mL). Se añadió entonces diclorometano (10 mL) seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (442 mg, 2,03 mmoles). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos al 70 %: acetato de etilo al 30 %) para proporcionar 3-[1,4-bis(fenilmetil)piperazin-2-il]-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como una espuma blanca (408 mg, 0,93 mmoles, 69 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,35-7,24 (m, 10H), 4,12 (br s, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,78-3,65 (m, 4H), 3,53 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,80 (br s, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,57-2,37 (m, 4H), 1,41 (s, 9H); MS (EI) para C₂₆H₃₅N₃O₃: 438 (MH⁺).
- A una disolución de 3-[1,4-bis(fenilmetil)piperazin-2-il]-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (408 mg, 0,93 mmoles) en metanol (15 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10 % (húmedo), y la suspensión resultante se sometió a una atmósfera de hidrógeno durante 21 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de celite, y la torta del filtro se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró para proporcionar 3-hidroxi-3-piperazin-2-ilacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como un jarabe marrón (227 mg, 0,88 mmoles, 95 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,94-3,76 (m, 5H), 3,12 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 2H); MS (EI) para C₁₂H₂₃N₃O₃: 258 (MH⁺).
- A una disolución de 3-hidroxi-3-piperazin-2-ilacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (227 mg, 0,88 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (436 µL, 2,64 mmoles) en THF (5 mL) se añadió cloruro de 2-nitrobenenosulfonilo (195 mg, 0,88 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano al 95 %: metanol al 5 %) para proporcionar 3-hidroxi-3-{4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-2-il}acetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo como una espuma blanca (308 mg, 0,70 mmoles, 79 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,98 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,94 (dt, 1H), 2,78 (dt, 1H), 2,68 (dd, 1H), 1,45 (s, 9H).
- A una disolución de 3-hidroxi-3-{4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-2-il}acetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (308 mg, 0,70 mmoles) en metanol (10 mL) se añadió HCl en dioxano (4 N, 1,75 mL, 7,0 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 30 minutos. La disolución se concentró para proporcionar 3-{4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-2-il}acetidin-3-ol como un sólido blanco pegajoso. Este material se disolvió en diclorometano (7 mL). A la disolución se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,16 mL, 7,0 mmoles) seguido de fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoilo (277 mg, 0,7 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano al 95 %: metanol al 5 %) para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-2-il}acetidin-3-ol como una espuma amarilla clara (453 mg, 0,63 mmoles, 90 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,29-3,97 (br m, 4H), 3,79-3,62 (m, 3H), 3,26-2,99 (br m, 3H), 2,92-2,62 (br m, 3H); MS (EI) para C₂₆H₂₃F₃N₅O₆S: 718 (MH⁺).
- A una disolución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-2-il}acetidin-3-ol (139,4 mg, 0,19 mmoles) en DMF (1 mL) se añadió carbonato de potasio (79 mg, 0,57 mmoles) y tiofenol (21 µL, 0,21 mmoles). La mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, después se paró con agua. La mezcla acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperazin-2-ilacetidin-3-ol como un sólido blanco (26,8 mg, 0,05 mmoles). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,45 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,62 (ddd, 1H), 4,51 (br dd, 1H), 4,31 (br dd, 1H), 4,17-3,92 (m, 4H), 3,73-3,56 (m, 3H), 3,46 (br m, 1H), 3,26 (m, 1H); MS (EI) para C₂₀H₂₀F₃N₄O₂: 533 (MH⁺).

Ejemplo 36

{(1S)-1-[1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 5 A una suspensión de ácido 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (50 mg, 0,13 mmoles) en DMF (2 mL), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 4, a temperatura ambiente, se añadió 1-hidroxibenzotriazol (36,3 mg, 0,27 mmoles) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (52 mg, 0,27 mmoles) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadieron [(1S)-1-(3-hidroxiacetidin-3-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (30 mg, 0,13 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los del Ejemplo 28, y trietilamina (0,04 mL) y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de sodio saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución de cloruro de litio al 5 %, bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) para rendir {(1S)-1-[1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo como un aceite amarillo (55 mg, 73 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10,24-10,23 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,10-6,09 (m, 1H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,60-4,39 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,70 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,24-1,20 (m, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₇FIN₅O₅: 588 (MH⁺).

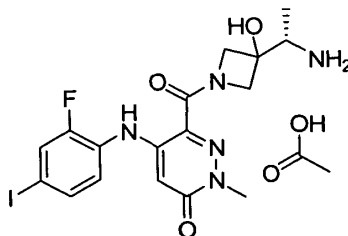
20 Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

25 **Ejemplo 36(a).** {(1S)-1-[1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-6-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,95 (s, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,17-3,92 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,74-3,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,11-1,06 (m, 3H). MS (EI) para C₂₅H₂₈BrClFN₅O₄: 598 (MH⁺) con un patrón de isótopos de cloro, bromo.

Ejemplo 36(b). (2S)-2-[1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-6-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: MS (EI) para C₂₈H₃₂BrClFN₅O₄: 638 (MH⁺) con un patrón de isótopos de cloro, bromo.

Ejemplo 37

30 **Sal acetato de 6-({3-[(1S)-1-aminoetil]-3-hidroxiacetidin-1-il}carbonil)-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona**



35 Se recogió {(1S)-1-[1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (55 mg, 0,09 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 36, en metanol (2 mL) y se añadió ácido clorhídrico (4N en dioxano, 1 mL, 4 mmoles) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC en fase inversa seguido de liofilización de las fracciones puras para rendir acetato de 6-({3-[(1S)-1-aminoetil]-3-hidroxiacetidin-1-il}carbonil)-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona como un sólido amarillo (40 mg, 87 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10,17 (d, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,13-6,12 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 2H), 4,18-4,03 (m, 2H), 3,73 (d, 3H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,22-2,80 (br, 3H), 1,21-1,19 (m, 3H); MS (EI) para C₁₇H₁₉FIN₅O₃: 488 (MH⁺).

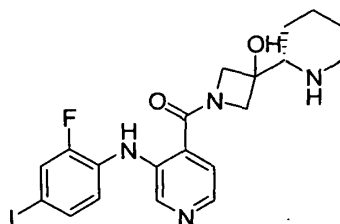
Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 37(a). Hidrocloruro de 3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-6-il}carbonil)azetidín-3-ol. MS (EI) para $C_{20}H_{20}BrClFN_5O_2$: 498 (MH^+) con un patrón de isótopos de cloro, bromo.

Ejemplo 37(b). Hidrocloruro de 1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 9,42 (s, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,13-3,98 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,00 (t, 1H), 1,86-1,30 (m, 6H). MS (EI) para $C_{23}H_{24}BrClFN_5O_2 \cdot HCl$: 538 (MH^+) con un patrón de isótopos de cloro, bromo.

10 Ejemplo 38

1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol

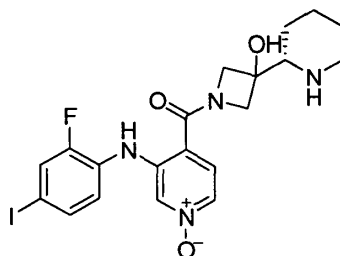


Se suspendió ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridina-4-carboxílico (200 mg, 0,559 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en WO 2006/045514, en DMF (7 mL) y se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (151 mg, 1,12 mmoles) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (214 mg, 1,12 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió trietilamina (0,078 mL, 0,559 mmoles). Después de 20 minutos más, se añadieron (2S)-2-(3-hidroxiacetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (143 mg, 0,559 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 22(a) y 22(b), y trietilamina (0,16 mL, 1,15 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. La parte orgánica se lavó con cloruro de litio al 5 % y dos veces con bicarbonato de sodio saturado, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 60-80 % en hexanos) para proporcionar (2S)-2-[1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (368 mg, 0,587 mmoles, 74 % de rendimiento): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,73 (br m, 1H), 8,62 (br s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 4,38-4,21 (m, 2H), 4,16-4,01 (m, 2H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,44-3,30 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,71-1,50 (m, 6H), 1,44 (s, 9H); MS (EI) para $C_{25}H_{30}FIN_4O_4$: 597 (MH^+).

Se disolvió (2S)-2-[1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (24 mg, 0,040 mmoles) en metanol (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico 4 N en dioxano (0,25 mL, 1 mmol) a reflujo durante 20 minutos. La mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC en fase inversa seguido de liofilización de las fracciones puras para rendir acetato de 1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol (14 mg, 0,025 mmoles, 63 % de rendimiento): 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,62 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,90 (t, 1H), 3,70 (d, 1H), 2,95 (br d, 1H), 2,52-2,42 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,57 (br t, 1H), 1,47 (br d, 1H), 1,35-1,13 (m, 2H), 1,10-0,96 (m, 1H); MS (EI) para $C_{20}H_{22}FIN_4O_2$: 497 (MH^+).

Ejemplo 39

1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-oxidopiridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-3-ol



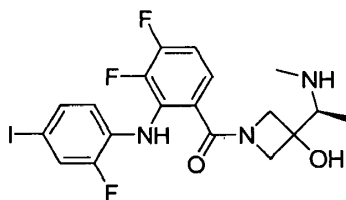
Se disolvió (2S)-2-[1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (80 mg, 0,134 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 38, en diclorometano (3 mL) y se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (73 % puro; 32 mg, 0,135 mmoles) a

temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (73 % puro; 32 mg, 0,135 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, etanol al 0-10 % en acetato de etilo) para proporcionar (2S)-2-[1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-oxidopiridin-4-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (57 mg, 0,093 mmoles, 69 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9,38 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,19 (br d, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,78 (br, 1H), 4,44-3,98 (m, 3H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,07-2,88 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,70-1,47 (m, 6H), 1,45 (s, 9H); MS (EI) para C₂₅H₃₀FIN₄O₅: 613 (MH⁺).

Se disolvió (2S)-2-[1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-oxidopiridin-4-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (57 mg, 0,093 mmoles) en metanol (2 mL) y se trató con ácido clorhídrico 4N en dioxano (0,25 mL, 1 mmol) a 50 °C durante 2,25 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC en fase inversa seguido de liofilización de las fracciones puras para rendir acetato de 1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-oxidopiridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol (35 mg, 0,061 mmoles, 66 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 7,83 (s, 1H), 7,72 (dt, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,14-3,95 (m, 2H), 3,72 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 2,58-2,43 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,49 (br d, 1H), 1,38-1,16 (m, 2H), 1,16-1,01 (m, 1H); MS (EI) para C₂₀H₂₂FIN₄O₃: 513 (MH⁺).

Ejemplo 40

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil]azetidín-3-ol



A 3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol (87,4 mg, 0,18 mmoles), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 28, se añadió formaldehído (al 37 % acuoso, 14 mg, 0,18 mmoles) en metanol (2 mL) y borohidruro de sodio (7 mg, 0,18 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 h a rt, después de lo cual se añadió borohidruro de sodio (16 mg, 0,42 mmoles). Después de agitar 1,25 h adicionales, se añadió más formaldehído (al 37 % acuoso, 1 gota), y la mezcla se agitó 3 días a rt. Se añadió entonces una pequeña espátula adicional (~50 mg) de borohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 30 min. Después de parar con HCl 1 N, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa. El material limpio se convirtió en su sal hidrocloreto para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil]azetidín-3-ol como un sólido amarillo (21,7 mg, 0,040 mmoles, 22 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (q, 1H), 6,62 (dt, 1H), 4,36 (dd, 1H), 4,21-3,91 (m, 3H), 3,44 (q, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,29 (br m, 3H); MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃IN₃O₂: 506 (MH⁺).

Ejemplo biológico 1

Ensayo bioquímico

Para una medición bioquímica de la actividad inhibidora de MEK1, los compuestos de la invención se cribaron en un ensayo triple acoplado de cRaf-MEK-ERK2 usando la tecnología ALFASCREEN (Marca Registrada de Perkin Elmer) (Perkin Elmer). El compuesto de la invención, 0,5 µL de preparación madre en DMSO al 100 %, se diluye en un tampón de ensayo compuesto por Tris 20 mM (pH = 7,5), cloruro de magnesio 10 mM, CHAPS al 0,03 % y DTT 1 mM. Posteriormente, se añaden 10 µL de mezcla de sustrato compuesta por MEK1 inactivo (3 nM), ATP (50 µM), ERK2 inactivo (4 nM), péptido MBP biotinilado (b-FFKNIVTPRTPPPSQGK, 1 µM) y antipéptido MBP fosforilado (0,5 nM). La mezcla se agita entonces suavemente durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de cRaf activo (5 µL a 0,5 nM) para iniciar la reacción. La mezcla se agita entonces durante 100 minutos a temperatura ambiente, después se para por la adición de 10 µL de una mezcla de 5 µg/mL de lechos donantes de estreptavidina y 5 µg/mL de lechos aceptores de proteína A en tampón de detección (Hepes 75 mM pH = 7,5, cloruro de sodio 300 mM, EDTA 120 mM, BSA al 0,3 % y Tween al 0,03 %), seguido de incubación toda la noche y la detección de la señal en un lector de placas ALFAQuest® (Marca Registrada de Perkin Elmer) (Perkin Elmer).

Los compuestos de la invención son inhibidores de MEK. El grado en el que estos compuestos son inhibidores de MEK puede determinarlo un experto en la técnica. En particular, los compuestos pueden ensayarse en el ensayo descrito en el Ejemplo Biológico 1. Cuando se ensayaron en este ensayo, los compuestos de la invención demostraron la capacidad de unirse a MEK. En una realización de la invención, el inhibidor de MEK se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 4 µM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 3 µM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 2 µM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente

1,6 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 1 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 0,7 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 0,3 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 0,2 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 0,1 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 0,05 μM o menos.

10 Ejemplo biológico 2

Ensayo por ELISA de la fosforilación de ERK endógeno

Las células MDA-MB-231T (ATCC), Calu-6 (ATCC), HCT 116 (ATCC), A2058 (ATCC), y A375 (ATCC) se sembraron a 20.000, 30.000, 30.000, 20.000, y 30.000 células/pocillo, respectivamente, en placas de microtitulación de 96 pocillos negras (Costar 3904), en DMEM (Cellgro) que contenía FBS al 10 % (Inactivado con calor, Cellgro), NEAA al 1 % (Cellgro), y Pen/Estrep al 1 % (Cellgro). Las células SK-MEL-28 (ATCC) se sembraron a 20.000 células/pocillo en MEM (ATCC) que contenía FBS al 10 % (Inactivado con calor, Cellgro), y Pen/Estrep al 1 % (Cellgro). Las células se incubaron entonces a 37°C, CO₂ al 5 % durante 24 h. La privación de suero se realizó reemplazando el medio con DMEM o MEM sin suero durante 24 h adicionales. Se añadieron diluciones seriadas de los compuestos de ensayo en medio sin suero fresco en una concentración final de DMSO al 0,3 % (vehículo) a las células y se incubó durante 1 h. Los pocillos de control negativo sólo tenían medio sin suero + DMSO al 0,3 %. Después del tratamiento, el medio se retiró y las células se fijaron con formaldehído al 4 %, seguido de parada de las peroxidases endógenas con H₂O₂ al 0,6 %. Las placas se bloquearon entonces (FBS al 10 %, Cellgro) y se incubaron con anticuerpo monoclonal de ratón anti-fosfo-p44/42 MAPK, E10 (1:2.000, Cell Signaling), seguido del anticuerpo secundario (anti-IgG de ratón de cabra, conjugado con HRP, 1:3.000 de Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc). El lavado de las placas se realizó con PBS-T (Triton X-100 al 0,1 %) entre todas las etapas de incubación. Se añadió entonces una disolución de sustrato basado en luminol y las placas se leyeron usando la máquina Victor Wallac. Los valores de Cl₅₀ se determinaron sobre la base de la fosforilación de ERK total con el tratamiento con los compuestos frente a la fosforilación de ERK total sólo con tratamiento con DMSO al 0,3 %.

Ejemplo biológico 3

30 Ensayo de proliferación celular con BrdU

Las células MDA-MB-231T (ATCC), Calu-6 (ATCC), HCT 116 (ATCC), A2058 (ATCC), A375 (ATCC), y Colo-205 (ATCC) se sembraron en placas a densidades de 2.500, 3.500, 3.500, 2.500, 3.500, y 15.000 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos (No. de cat. 3904, Costar), en DMEM (Cellgro) que contenía FBS al 10 % (Inactivado con calor, Cellgro), Pen/Estrep al 1 % (Cellgro), y NEAA al 1 % (Cellgro). SK MEL-28 (ATCC) y WM-266-4 (ATCC) se sembraron en placas a densidades de 2.000 y 6.000 células/pocillo en MEM (ATCC) que contenía FBS al 10 % (Inactivado con calor, Cellgro), y Pen/Estrep al 1 % (Cellgro). Las células se incubaron toda la noche a 37°C, CO₂ al 5 % durante 18 h. Al día siguiente, las células se trataron con una dilución seriada de compuesto en medio (que contenía una concentración final de DMSO al 0,3 %). Se usaron pocillos en triplicado para cada concentración de compuesto. Los pocillos control recibieron medio con DMSO al 0,3 %. Los cultivos se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 48 h adicionales. Las células se ensayaron para determinar la proliferación según el "kit de ELISA de Proliferación Celular, Bromo Desoxiuridina (BrdU) (quimioluminiscencia)" de Roche. Las células se trataron con la disolución de marcaje de BrdU y después se fijaron con disolución FixDenat. Se añadió conjugado anti-BrdU-POD (PerOxiDasa) a las células, después de lo cual las placas se lavaron 3x con 1X PBS. Se añadió disolución de sustrato, y las placas se leyeron para determinar la luminiscencia usando la máquina Victor Wallac. Los valores de Cl₅₀ se calcularon sobre la base de la proliferación celular con tratamiento con compuesto comparada con el control de vehículo.

Ejemplo biológico 4

Modelos de ratón in vivo

Se examinó la capacidad de un inhibidor de MEK, administrado como monoterapia (es decir, no en combinación con otro tratamiento para el cáncer), para inhibir el crecimiento de los siguientes tumores en ratones. Los modelos también pueden ser usados por un experto en la técnica para determinar la conveniencia de una combinación particular de un inhibidor de MEK con otro tratamiento para el cáncer.

Se adquirieron ratones desnudos atímicos hembras (NCr) de 5-8 semanas de edad y que pesaban aproximadamente 20g en Taconic (Germantown, NY). Antes del inicio de un estudio, se dejó que los animales se aclimataran durante un mínimo de 48 h. Durante estos estudios, se les proporcionó a los animales alimento y agua *ad libitum* y se estabularon en una habitación acondicionada a 21-24°C (70-75°F) y 60 % de humedad relativa. Se mantuvo un ciclo de 12 h de luz y 12 h de oscuridad con temporizadores automáticos.

5 Se cultivaron células de carcinoma colorrectal humano Colo-205 in vitro en DMEM (Mediatech) suplementado con Suero Fetal Bovino al 10 % (Hyclone), Penicilina-Estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 %. En el día 0, las células se recogieron por tripsinización, y 3x10⁶ células (subcultivo no. 3, 92 % de viabilidad) en 0,1 ml de disolución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantaron intradérmicamente en el flanco trasero de ratones desnudos atímicos hembras de 5-8 semanas de edad.

10 Se cultivaron células de melanoma humano A375 in vitro en DMEM (Mediatech) suplementado con Suero Fetal Bovino al 10 % (Hyclone), Penicilina-Estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 %. En el día 0, las células se recogieron por tripsinización, y 5x10⁶ células (subcultivo no.8, >99 % de viabilidad) en 0,1 mL de disolución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantaron intradérmicamente en el flanco trasero de ratones desnudos atímicos hembras de 5-8 semanas de edad.

15 Se cultivaron células de melanoma humano A2058 in vitro en DMEM (Mediatech) suplementado con Suero Fetal Bovino al 10 % (Hyclone), Penicilina-Estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 %. En el día 0, las células se recogieron por tripsinización, y 3x10⁶ células (subcultivo no. 5, 80 % de viabilidad) en 0,1 mL de disolución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantaron intradérmicamente en el flanco trasero de ratones desnudos atímicos hembras de 5-8 semanas de edad.

20 Se cultivaron células de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-231 in vitro en DMEM (Mediatech) suplementado con Suero Fetal Bovino al 10 % (Hyclone), Penicilina-Estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 %. En el día 0, las células se recogieron por tripsinización, y 1x10⁶ células (subcultivo no. 6, >99% de viabilidad) en 0,1 mL de disolución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantaron subcutáneamente en el panículo adiposo mamario de ratones desnudos atímicos hembras de 5-8 semanas de edad.

25 Se cultivaron células de carcinoma anaplásico de pulmón humano Calu-6 in vitro en DMEM (Mediatech) suplementado con Suero Fetal Bovino al 10 % (Hyclone), Penicilina-Estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 %. En el día 0, las células se recogieron por tripsinización, y 5x10⁶ células (subcultivo no. 8, 96 % de viabilidad) en 0,1 mL disolución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo se implantaron intradérmicamente en el flanco trasero de ratones desnudos atímicos hembras de 5-8 semanas de edad.

30 Para los tumores subcutáneos o intradérmicos, el peso tumoral medio de cada animal en los grupos de control y tratamiento respectivos se determinó dos veces semanalmente durante el estudio. El peso tumoral (TW) se determinó midiendo los diámetros perpendiculares con un calibrador, usando la siguiente fórmula: peso tumoral (mg) = [volumen tumoral = longitud (mm) x anchura² (mm²)]/2.

El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se determina con la siguiente fórmula:

$$\left[1 - \frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right] * 100$$

en donde X₀ = TW promedio de todos los tumores en grupo día; X_f = TW del grupo tratado en el Día f; Y_f = TW del grupo del control de vehículo en el Día f.

35 Si los tumores experimentaban regresión por debajo de sus tamaños de partida, entonces el porcentaje de la regresión tumoral se determina con la siguiente fórmula:

$$\left[\frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right] * 100$$

40 TGI se calcula individualmente para cada tumor para obtener un valor de media ± SEM para cada grupo experimental. La significancia estadística se determina usando el ensayo de la t de Student de dos colas (significancia definida como P<0,05).

Ejemplo biológico 5

Modelo de xenoinjerto de melanoma humano WM-266-4

La línea celular de melanoma humano WM-266-4 es deficiente para PTEN, y porta una mutación heterocigota activadora en el gen que codifica B-Raf. Por lo tanto, la capacidad de un inhibidor de MEK administrado como

monoterapia, y en combinación con el inhibidor de mTOR rapamicina, se examinó para determinar la inhibición del crecimiento de tumores de xenoinjerto WM-266-4 en ratones desnudos.

5 Los tumores se establecieron en ratones desnudos hembras y se estadificaron cuando los tumores alcanzaron 112 ± 6 mg. El compuesto MEK se dosificó oralmente (por la mañana) a 10 mg/kg qd y la rapamicina se dosificó intraperitonealmente (por la tarde, ~7 h después de la dosis de la mañana) a 5 mg/kg qd se administraron como agentes únicos o en combinación. El compuesto MEK administrado como monoterapia causó una inhibición significativa del crecimiento tumoral. La coadministración de rapamicina y el compuesto MEK produjo una eficacia significativamente superior ($p < 0,001$) a la conseguida con cualquiera de los agentes proporcionados solos (95 % de TGI, comparado con TGI del 60 % y 82 %).

Resumen de la inhibición del crecimiento de tumores WM-266-4 por un inhibidor de MEK administrado solo o en combinación con rapamicina						
Artículo de ensayo AM	Dosis (qd x 14)	Artículo de ensayo PM	Dosis	Esquema	TGI^a (%)	Valor P (frente a Veh)
Vehículo	10 mL/kg PO	Vehículo	10 mL/kg IP ^b	qd x 14	-	-
Compuesto MEK	10 mg/kg PO	Vehículo	10 mL/kg IP	qd x 14	82	2,67E-09
Vehículo	10 mL/kg PO	Rapamicina	5 mg/kg IP	qd x 14	60	1,39E-06
Compuesto MEK	10 mg/kg PO	Rapamicina	5 mg/kg IP	qd x 14	95	1,29E-10

^aTGI, inhibición del crecimiento tumoral; ^bIP, administrado intraperitonealmente.

10

Ejemplos de composición farmacéutica

Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula I.

Formulación de comprimidos

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se prensan en comprimidos con una única ranura.

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
compuesto de esta invención	400
Almidón de maíz	50
croscarmelosa de sodio	25
Lactosa	120
estearato de magnesio	5

15

Formulación de cápsulas

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

ES 2 703 723 T3

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
compuesto de esta invención	200
lactosa, secada por pulverización	148
estearato de magnesio	2

Formulación de suspensión

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

Ingrediente	Cantidad
compuesto de esta invención	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro de sodio	2,0 g
metil parabeno	0,15 g
propil parabeno	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbitol (disolución al 70 %)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saporífero	0,035 mL
Colorantes	0,5 mg
agua destilada	c.s. para 100 mL

5 Formulación inyectable

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable.

Ingrediente	Cantidad
compuesto de esta invención	1,2 g
disolución de tampón de acetato de sodio	0,4 M 2,0 mL
HCl (1 N) o NaOH (1 M)	c.s. para pH adecuado
agua (destilada, estéril)	c.s. para 20 mL

Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se calientan hasta 60-70 grados C. con agitación. Se añade entonces una cantidad de agua suficiente a 60 grados C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y se añade entonces una c.s. de agua hasta 100 g.

Formulación de supositorios

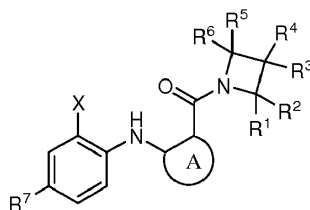
- 5 Se prepara un supositorio con un peso total de 2,5 g mezclando el compuesto de la invención con Witepsol.RTM. H-15 (triglicéridos de ácido graso vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nueva York), y tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
compuesto de esta invención	500
Witepsol® H-15	balance

- 10 La invención anterior se ha descrito con algún detalle como ilustración y ejemplo, para propósitos de claridad y comprensión. La invención se ha descrito con referencia a varias realizaciones y técnicas. Será obvio para un experto en la técnica que pueden llevarse a la práctica cambios y modificaciones en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, debe entenderse que se pretende que la descripción anterior sea ilustrativa y no restrictiva.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso para el tratamiento de combinación con uno o más tratamientos seleccionados de (i) uno o más agentes quimioterapéuticos, (ii) una o más terapias hormonales, (iii) uno o más anticuerpos, (iv) tratamiento en el que el tejido corporal se expone a altas temperaturas para dañar y matar a las células cancerosas o para hacer que las células cancerosas sean más sensibles a los efectos de la radiación y determinados fármacos anticancerosos, y (v) terapia con yodo radiactivo, en el tratamiento del cáncer, en donde la Fórmula I es:



I

y en donde en el compuesto de Fórmula I, A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son como se definen en el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D:

Grupo A:

- A es arileno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ en donde R¹⁰, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalcoxi, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸ o -NR⁸C(O)R⁸;

X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halo, nitro, -NR⁸R⁸, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R⁸, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R⁸; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

- m es 0, 1, o 2;

R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo;

- R⁸, R⁸ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, alcoxi sustituido opcionalmente, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi sustituido opcionalmente, alcoxialquilo, haloalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, alqueniloxicarbonilo, cicloalquilo sustituido opcionalmente, cicloalquiloalcoxycarbonilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, ariloxicarbonilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, arilalquiloalcoxycarbonilo sustituido opcionalmente, nitro, ciano, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -S(O)_nR³¹ (en donde n es 0, 1, o 2 y R³¹ es alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -NR³⁴SO₂R^{34a} (en donde R³⁴ es hidrógeno o alquilo y R^{34a} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -SO₂NR³⁵R^{35a} (en donde R³⁵ es hidrógeno o alquilo y R^{35a} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NR³²C(O)R^{32a} (en donde R³² es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo), -NR³⁰R³⁰ (en donde R³⁰ y R³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y -C(O)NR³³R^{33a} (en donde R³³ es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo);

R⁹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con

uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, y dialquilamino;

R²⁵ y R^{25b} son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo sustituido opcionalmente, o arilo sustituido opcionalmente; y

5 R^{25a} es hidrógeno, alquilo, o alqueno;

Grupo B:

10 A es heteroarileno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados de R¹⁰, R¹², R¹⁴, R¹⁶ y R¹⁹ en donde R¹⁰, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalcoxi, hidroxilo, alcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alcocarbonilo, alquenciloxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, o alquilcarbonilamino; en donde R¹⁹ es hidrógeno, alquilo, o alqueno; y en donde cada alquilo y alqueno, bien solos o como parte de otro grupo en R¹⁰, R¹², R¹⁴, R¹⁶, y R¹⁹ está sustituido opcionalmente independientemente con halo, hidroxilo, o alcoxi;

X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

15 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halo, nitro, -NR^{8R8}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR^{8R8}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR^{8R8}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR^{8R8}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)R⁸, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR^{8R8}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR^{8R8}, -NR⁸C(O)NR^{8R8}, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R⁸; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

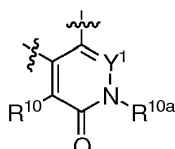
m es 1 o 2;

R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo; y

30 R⁸, R⁸ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi sustituido opcionalmente, alcocalquilo, haloalquilo, carboxi, éster de carboxi, nitro, ciano, -S(O)_nR³¹ (en donde n es 0, 1, o 2 y R³¹ es alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -NR³⁶S(O)₂R^{36a} (en donde R³⁶ es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{36a} es alquilo, alqueno, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -S(O)₂NR³⁷R^{37a} (en donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{37a} es alquilo, alqueno, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -NHC(O)R³² (en donde R³² es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo) y -NR³⁰R³⁰ (en donde R³⁰ y R³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y -C(O)NHR³³ (en donde R³³ es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo);

Grupo C:

45 A es



(a)

en donde R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalcoxi, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR^{8R8} o -NR⁸C(O)R⁸;

5 -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -OR⁸, -NR⁸R⁸, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, -NR⁸C(O)OR⁸ y -NR⁸C(O)R⁸; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

m es 1 o 2;

10 R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo; y

R⁸, R⁸ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, en donde el alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente independientemente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente de alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi sustituido opcionalmente, alcóxialquilo, haloalquilo, carboxilo, éster de carboxilo, nitro, ciano, -S(O)_nR³¹ (en donde n es 0, 1, o 2 y R³¹ es alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -NR³⁶S(O)₂R^{36a} (en donde R³⁶ es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{36a} es alquilo, alqueno, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), -S(O)₂NR³⁷R^{37a} (en donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{37a} es alquilo, alqueno, arilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, o heteroarilo sustituido opcionalmente), cicloalquilo sustituido opcionalmente, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, -NHC(O)R³² (en donde R³² es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo) y -NR³⁰R^{30'} (en donde R³⁰ y R^{30'} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y -C(O)NHR³³ (en donde R³³ es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo),

en donde dicho uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de un o unos taxanos, platinos, inhibidores de topoisomerasa, agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antimicrotúbulos, inhibidores de bcr-abl, rapamicina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, gemcitabina, dacarbazina, topotecán, irinotecán, sorafenib, paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de AKT, un inhibidor de cMET, un inhibidor de EGFR, Lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), AEE788, HKI-272, EKB-569, CI1033, N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, un inhibidor de HSP90, 17-AAG, 17-DMAG, Geldanamicina, 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida, 6-cloro-9-((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)-9H-purin-2-amina, un inhibidor de Raf, un análogo de rapamicina, PI103, SF1126, BEZ235, CCI-779, AP23573, y RAD001, en donde N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5r,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3aR,5s,6aS)-2-metiloctahidrociclo-penta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina están cada uno opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptables.

45 2. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el cáncer es melanoma, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de tiroides papilar, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer endometrial, o cáncer de ovario.

50 3. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptables o composición farmacéutica es para uso en un tratamiento de combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos.

4. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de uno o más taxanos, platinos, inhibidores de topoisomerasa, agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antimicrotúbulos, e inhibidores de bcr-abl.

55 5. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de rapamicina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, gemcitabina, dacarbazina, topotecán, irinotecán, sorafenib, paclitaxel, y docetaxel.

6. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de AKT.

7. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de cMET.

5 8. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de

<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[3-fluoro-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)fenil]propanodiamida
<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[3-fluoro-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -([3-fluoro-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)fenil]amino)carbonotioil)-2-fenilacetamida
<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(4-[[1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il]oxil]fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
2-fenil- <i>N</i> -([4-[[1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi]fenil]amino)carbonotioil)acetamida
<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[4-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
2-fenil- <i>N</i> -([4-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-iloxi)fenil]amino)carbonotioil)acetamida
<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-[[9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -purin-6-il]oxi]fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
2-fenil- <i>N</i> -([4-[[9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -purin-6-il]oxi]fenil]amino)carbonotioil)acetamida
<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[4-(9 <i>H</i> -purin-6-iloxi)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
2-fenil- <i>N</i> -([4-(9 <i>H</i> -purin-6-iloxi)fenil]amino)carbonotioil)acetamida
<i>N</i> -{3-fluoro-4-[(6-[(2-morfolin-4-iletil)amino]carbonil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -([3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(3 <i>a</i> R,6 <i>a</i> S)-octahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-ilmetil]oxi]quinazolin-4-il]oxi]fenil]amino)carbonotioil)-2-fenilacetamida
<i>N</i> -([3-fluoro-4-[[7-[(3 <i>a</i> R,6 <i>a</i> S)-2-metiloctahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-il]metil]oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]fenil]amino)carbonotioil)-2-fenilacetamida
<i>N</i> -([4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil](metil)amino)carbonotioil)-2-fenilacetamida
1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)imidazolidin-2-ona
1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-3-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona
1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-3-(fenilacetil)imidazolidin-2-ona
[[4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil]amino](oxo)acetato de etilo
<i>N</i> -([4-[[6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]amino]-3-fluorofenil]amino)carbonotioil)-2-fenilacetamida
<i>N'</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-feniletil)sulfamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-amina

1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)piperidin-2-ona
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(fenilmetil)etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxil-3-fluorofenil)-4-fenil-1,3-tiazol-2-amina
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(2-feniletetil)etanodiamida
<i>N</i> -(4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-1-fenilmetanosulfonamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-2-feniletanosulfonamida
4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -(fenilmetil)bencenosulfonamida
4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(fenilmetil)bencenosulfonamida
4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -(2-feniletetil)bencenosulfonamida
4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-feniletetil)bencenosulfonamida
4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -(3-fenilpropil)bencenosulfonamida
1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona
(fenilmetil)carbamato 4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenilo
(2-feniletetil)carbamato 4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenilo
4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-fenilpropil)bencenosulfonamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> -feniletanodiamida
<i>N</i> -{[(3-fluoro-4-{[7-[[2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)amino]carbonotioil}-2-fenilacetamida
<i>N</i> -[(<i>Z</i>)-[(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)amino](imino)metil]-2-fenilacetamida
4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluoro- <i>N</i> -[2-(feniloxi)etil]bencenosulfonamida
<i>N,N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-bis-(3-fenilpropano-1-sulfonamida)
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-3-fenilpropano-1-sulfonamida
<i>N</i> ² -[(4-1[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)sulfonil]- <i>N</i> ¹ -fenilglicinamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)-2-fenilacetamida
<i>N</i> -{[(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)amino]carbonotioil}-2-fenilacetamida
6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-1,3-benzotiazol-2-amina
6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida

<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(2-morfolin-4-ilet)etanodiamida
éster terc-butílico del ácido bencil-[[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilcarbamoil]-metil]-carbámico
<i>N</i> ¹ -(4-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}-3-fluorofenil)- <i>N</i> ² -(fenilmetil)glicinamida
<i>N</i> ² -acetil- <i>N</i> ¹ -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> ² -(fenilmetil)glicinamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
éster terc-butílico del ácido bencil-[[6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-ilcarbamoil]-metil]-carbámico
<i>N</i> ¹ -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)- <i>N</i> ² -(fenilmetil)glicinamida
<i>N</i> ² -acetil- <i>N</i> ¹ -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)- <i>N</i> ² -(fenilmetil)glicinamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)-3-fenilpropanamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)-4-fenilbutanamida
<i>N</i> ¹ -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)- <i>N</i> ² -metil- <i>N</i> ² -(fenilmetil)glicinamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -{2-[4-(metiloxi)fenil]etil}etanodiamida
<i>N</i> ¹ -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> ² -metil- <i>N</i> ² -(fenilmetil)glicinamida
4-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-6,7-bis(metiloxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)il)quinolinio
<i>N</i> -{[(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]amino]fenil)amino]carbonotioil}-2-fenilacetamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-fenilpropanamida
<i>N</i> -{[(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)amino]carbonotioil}-2-fenilacetamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)etanodiamida
<i>N'</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> -(2-fenilet)il)- <i>N</i> -(fenilmetil)sulfamida
<i>N</i> ¹ -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> ² -(trifluoroacetil)glicinamida
<i>N</i> -[[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenilcarbamoil]-metil]-benzamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]piridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)propanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[(2 <i>S</i>)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-(4-metilfenil)etil]etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(2-fenilpropil)etanodiamida

<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-(4-clorofenil)etil]etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N,N'</i> -bis(fenilmetil)sulfamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N,N'</i> -bis(2-feniletil)sulfamida
[[6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il]amino] (oxo)acetato de etilo
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(2-feniletil)etanodiamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> -(4-fluorofenil)propanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-(feniloxi)etil]etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-hidroxi-1-(fenilmetil)etil]urea
1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona
<i>N'</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-feniletil)etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]etanodiamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-3-oxo-4-fenilbutanamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida
6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro- <i>N</i> -[2-(feniloxi)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina
6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro- <i>N</i> -(2-piperidin-1-iletel)-1,3-benzotiazol-2-amina
6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-feniletil)-1,3-benzotiazol-2-amina
6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-iletel)-1,3-benzotiazol-2-amina
6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro- <i>N</i> -[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3-benzotiazol-2-amina
6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro- <i>N</i> -[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-1,3-benzotiazol-2-amina
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -[3-(trifluorometil)fenil]propanodiamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida
<i>N</i> ¹ -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> ² -[[3-(trifluorometil)fenil]metil]glicinamida
<i>N</i> ¹ -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> ² -(2-feniletil)glicinamida
<i>N</i> ¹ -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> ² -[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]glicinamida

éster terc-butílico del ácido bencil-[[5-cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-ilcarbamoil]-metil]-carbámico
<i>N</i> ¹ -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> ² -(fenilmetil)glicinamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxil-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]acetamida
<i>N</i> -(3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil)- <i>N'</i> -(2-fenilet)etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ilmetil)etanodiamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil]etanodiamida
<i>N</i> ¹ -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> ² -metil- <i>N</i> ² -[[3-(trifluorometil)fenil]metil]glicinamida
<i>N</i> ¹ -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> ² -metil- <i>N</i> ² -{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]glicinamida
<i>N</i> ¹ -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N</i> ² -metil- <i>N</i> ² -(2-fenilet)glicinamida
1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona
<i>N</i> -(6-{ [6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}piridazin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)propanodiamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(2-clorofenil)propanodiamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(3-clorofenil)propanodiamida
<i>N</i> ¹ -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> ² -metil- <i>N</i> ² -(fenilmetil)glicinamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-clorofenil)propanodiamida
(2 <i>E</i>)- <i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-2-[(metiloxi)imino]propanamida
(2 <i>E</i>)- <i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-2-[(etiloxi)imino]propanamida
(2 <i>E</i>)- <i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-2-[[fenilmetil]oxi]imino]propanamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-1-(fenilmetil)prolinamida
1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona
1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-4-(fenilmetil)imidazolidin-2-ona
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-4-(fenilmetil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina
6,7-bis(metiloxi)-4-({4-[4-(fenilmetil)piperazin-1-il]fenil}oxi)quinolina
1-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-4-(fenilmetil)piperazin-2-ona
<i>N</i> ¹ -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N</i> ² -(fenilmetil)alaninamida
<i>N</i> ¹ -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N</i> ² -metil- <i>N</i> ² -(fenilmetil)alaninamida

<i>N</i> ¹ -(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)- <i>N</i> ² -(fenilmetil)leucinamida
<i>N</i> ¹ -(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)- <i>N</i> ² -metil- <i>N</i> ² -(fenilmetil)leucinamida
<i>N</i> ¹ -(4-{[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi}fenil)- <i>N</i> ² -(fenilmetil)valinamida
4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-ilamino)- <i>N</i> -(3-fenil-propil)-benzamida
4-bencil-1-[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-tetrahidro-pirimidin-2-ona
<i>N</i> -(3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil)- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
2-(Bencil-metil-amino)- <i>N</i> -[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-3-metil-butiramida
<i>N</i> -[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-2-fenoxiimino-propionamida
2-Benciloxiimino- <i>N</i> -[4-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]-2-fenil-acetamida
4-[4-(4-Bencil-piperidin-1-il)-fenoxi]-6,7-dimetoxi-quinolina
<i>N</i> -[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]- <i>N'</i> -(2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-oxalamida
<i>N</i> -[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]- <i>N'</i> -(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-oxalamida
Éster terc-butílico del ácido 4-(4-{3-cloro-5-[2-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-acetilamino]-piridin-2-iloxi}-6-metoxi-quinolin-7-iloximetil)-piperidina-1-carboxílico
<i>N</i> -{5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il }- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamida
<i>N</i> -{ 5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il}- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamida
<i>N</i> -[4-[7-(3-Dietilamino-propoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil]- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil }- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
<i>N</i> -[4-[7-(2-Dietilamino-etoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil]- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -metil- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(2-metil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
2-(3,4-Dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)- <i>N</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-acetamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-2-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-morfolin-4-il)-acetamida
<i>N</i> -(2-Dimetilamino-2-fenil-etil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida

<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-oxo-2-fenil-etil)-oxalamida
<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,2-difluoro- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamida
<i>N</i> -Bencil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -[2-(3-Cloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-piridin-3-il-etil)-oxalamida
<i>N</i> -Bencil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(2,5-Dimetoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -[2-(2-Etoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(2,4-Dimetil-fenil)-etil]- <i>N</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1 <i>S</i> -fenil-2- <i>p</i> -tolil-etil)-oxalamida
<i>N</i> -[2-(4-Cloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
Ácido <i>N</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalámico
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -[2-(2-Cloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -(1,2-Difenil-etil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]- <i>N</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]- <i>N</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(4-Etil-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(4-Etoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(4-Etoxi-3-metoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -[2-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-piridin-2-il-etil)-oxalamida

ES 2 703 723 T3

<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-piridin-4-il-etil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -[2-(2-Bromo-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2 <i>R</i> -fenil-propil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -indan-1-il-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil }- <i>N'</i> -isobutil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-metil-butil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2 <i>R</i> -fenil-propil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-fenil-propil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -indan-2-il-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1 <i>R</i> -fenil-etil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1 <i>S</i> -fenil-etil)-oxalamida
<i>N</i> -[2-(3-Bromo-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2- <i>o</i> -tolil-etil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2- <i>m</i> -tolil-etil)-oxalamida
<i>N</i> -[2-(3-Etossi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(3,4-Dimetil-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(2,5-Dimetil-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(3-Cloro-4-propossi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(4-Butoxi-3-cloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(4-terc-Butil-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida

<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-sulfamoil-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-idroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(3-idroxi-4-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -(2,4-Dicloro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1-p-tolil-etil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -(3-Cloro-4-fluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1-naftalen-2-il-etil)-oxalamida
<i>N</i> -(4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1-p-tolil-etil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-metil-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-metil-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -(3,5-Dicloro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1R,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1S,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-oxalamida
<i>N</i> -Ciclopentil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[1-(4-Bromo-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -(2-Fluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -(4-Fluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -(2,3-Difluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-fenoxi-etil)-oxalamida
<i>N</i> -(2,2-Difenil-etil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida

ES 2 703 723 T3

<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-fenil-propil)-oxalamida
<i>N</i> -[2-(4-Bromo-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[4-[7-(1-Etil-piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-morfolin-4-il)-acetamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -(3,5-Difluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -(2-Cloro-5-trifluorometil-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-3-fluoro-fenil]- <i>N'</i> -(2-dimetilamino-2-fenil-etil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-metoxi-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-trifluorometil-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-metoxi-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-trifluorometil-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-trifluorometoxi-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-metoxi-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-trifluorometil-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -(3-Cloro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-trifluorometoxi-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -(2-Cloro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-trifluorometoxi-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-metoxi-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(4-trifluorometil-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -[4-[7-(Azetid-3-ilmetoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-3-fluoro-fenil]- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-azetid-3-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-idroxi-2-fenil-etil)-oxalamida
<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]- <i>N'</i> -(2,4-difluoro-fenil)-malonamida
<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)- <i>N'</i> -metil-malonamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1 <i>R</i> -fenil-propil)-oxalamida

<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(1 <i>R</i> -fenil-propil)-oxalamida
<i>N</i> -(3,4-Difluoro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -(2,6-Difluoro-bencil)- <i>N</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-fluoro-fenil)-oxalamida
<i>N</i> -(4-Cloro-3-fluoro-fenil)- <i>N</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -(3,4-Dimetoxi-fenil)- <i>N</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(3-metil-butil)-oxalamida
<i>N</i> -(3,3-Dimetil-butil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il}- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamida
<i>N</i> -{5-Cloro-6-[6-metoxi-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il}- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamida
<i>N</i> -{5-Cloro-6-[7-(3-dietilamino-propoxi)-6-metoxi-quinolin-4-iloxi]-piridin-3-il}- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamida
<i>N</i> -(4-Cloro-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -(3,5-Dimetoxi-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -(4-Butil-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2- <i>p</i> -tolil-etil)-oxalamida
<i>N</i> -(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -pirazin-2-ilmetil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -piridin-2-ilmetil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-oxalamida
<i>N</i> -[2-(2-Bromo-6-metoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N</i> -metil-oxalamida
<i>N</i> -[2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-oxalamida

<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-oxalamida
<i>N</i> -(1 <i>S</i> -Bencil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(octahidro-ciclopenta[<i>c</i>]pirrol-5-ilmetoxi)-quinazolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -fenetil-oxalamida
<i>N</i> -[2-(4-Amino-fenil)-etil]- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
2-(4-Bencil-piperidin-1-il)- <i>N</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-acetamida
<i>N</i> -[4-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-fenil]- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-malonamida
<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]- <i>N'</i> -(3-fluoro-fenil)-malonamida
<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]- <i>N'</i> -fenil-malonamida
<i>N</i> -[5-Cloro-6-(6,7-dimetoxi-quinolin-4-iloxi)-piridin-3-il]- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-malonamida
<i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -isopropil-oxalamida
<i>N</i> -Butil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-metoxi-etil)-oxalamida
<i>N</i> -Ciclopropilmetil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N'</i> -(2-morfolin-4-il-etil)-oxalamida
<i>N</i> -{3-Fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-acetamida
<i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -{3-fluoro-4-[6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinolin-4-iloxi]-fenil}- <i>N</i> -metil-oxalamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(fenilmetil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-piperidin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloropiridin-3-il)- <i>N'</i> -(2-feniletil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2-metilpiridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -{4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-fluorofenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -{4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -4-[[6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -4-[[6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il)oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -{5-cloro-6-((6-(metiloxi)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi)quinolin-4-il)oxi]piridin-3-il}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[5-cloro-6-((6-(metiloxi)-7-[(piperidin-4-ilmetil]oxi)quinolin-4-il)oxi]piridin-3-il]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[5-cloro-6-((6-(metiloxi)-7-[(fenilmetil]oxi)quinolin-4-il)oxi]piridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2-metilfenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-metil-6-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)piridin-3-il]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(6-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-cloro-2-metilpiridin-3-il)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-6-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il)oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3,5-difluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2,5-difluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-fluoro-4-((7-(metiloxi)-6-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-(2-metilochidrociclo-penta[c]pirrol-5-ilmetoxi)quinazolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida

<i>N</i> -{3-fluoro-4-[(7-(metiloxi)-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[5-fluoro-2-metil-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2,3,5-trifluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2-cloro-5-metilfenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(3-fluoro-4-[[6-hidroxi-7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[2-metil-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil }- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -[4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-2-cloro-5-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)-2-(metiltio)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-[[2-metil-6,7-bis(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[2-amino-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(3-fluoro-4-[[2-(metilamino)-6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-7-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
4-(3-[[4-[(2-fluoro-4-[(1-[[4-fluorofenil]amino]carbonil]ciclopropil)carbonil]amino]fenil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-7-il]oxi]propil)piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il)oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1R,2R)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
N-(4-[[7-[[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
4-(3-[[4-[[2-fluoro-4-(((1R,2R)-1-[[4-fluorofenil]amino]carbonil)-2-metilciclopropil)carbonil]amino]fenil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-7-il]oxi]propil)piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)-1-(fenilmetil)azetidina-3,3-dicarboxamida
N-(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)azetidina-3,3-dicarboxamida
(1R,2S)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1R,2R)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1R,2R)-N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
N-(3-fluoro-4-[[7-[[3-(1-metiletil)piperazin-1-il]propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1R,2R)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1R,2R)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1R,2S)-N-(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1R,2S)-N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
N-(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)-N'-(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
(1R,2S)-N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1R,2R,3S)-N-[3-fluoro-4-((6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il)oxi)fenil]-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1R,2R,3S)-N-{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil}-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida

(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> -{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[7-[[2-(dietilamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-piperazin-1-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -[3-fluoro-4-({6-(metiloxi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oxi]quinazolin-4-il}oxi)fenil]- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[7-[[3-(dietilamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -{3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinolin-4-il)oxi]fenil}- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)ciclobutano-1,1-dicarboxamida

(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-[[7-[[3-(diethylamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-[[7-[[2-(diethylamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-[[7-[[3-(diethylamino)propil]oxi]-6-(metiloxi)quinazolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-[(6-(metiloxi)-7-[[3-(piperazin-1-il)propil]oxi]quinazolin-4-il)oxi]fenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2-metilciclopropano-1,1-dicarboxamida
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-[[7-[[2-(diethylamino)etil]oxi]-6-(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]-3-fluorofenil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)-2,3-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -[(4-fluorofenil)metil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -(2-morfolin-4-ilet)il)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -[2-(piperidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -[2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -[2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N</i> -fenilciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -[3-(aminometil)fenil]- <i>N'</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -[3-(piperidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida y
<i>N</i> -(4-[[6,7-bis(metiloxi)quinolin-4-il]oxi]fenil)- <i>N'</i> -[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida y
un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos, opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

9. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de EGFR.

5 10. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de Lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), AEE788, HKI-272, EKB-569, y CI1033,

10 11. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina; *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina; *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina; y *N*-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-7-(((3*aR*,5*s*,6*aS*)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil)oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina; y opcionalmente como una sal, solvato o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

15 12. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno del o de los agentes quimioterapéuticos es *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-(((3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-

metilooctahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil}oxi)-6-(metiloxi)quinazolin-4-amina, opcionalmente como una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de HSP90.
- 5 14. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de 17-AAG, 17-DMAG, Geldanamicina, 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-*N*-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)isoxazol-3-carboxamida, y 6-cloro-9-((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)-9*H*-purin-2-amina.
- 10 15. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos es un inhibidor de Raf.
16. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno del o de los agentes quimioterapéuticos es sorafenib.
17. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de

6-(2-butil-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(2-feniletíl)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(1-hidroxi-2-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(1-hidroxi-2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-2-[(4-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(1-hidroxi-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-2-[(3-bromofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-2-[(4-bromofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(3-fenilpropil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-2-[(3,4-diclorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-2-[(4-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-2-[(4-clorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-2-(1-metiletíl)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
6-2-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-2-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-2-(3-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-2-(4-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona

ES 2 703 723 T3

6-[2-(3,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-2-(4-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
3-(2-[[3,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-3-(metiloxi)-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
3-(2-[[3,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2-(1-metiletil)-3-(metiloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
3-(2-[[3,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-3-hidroxi-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
3-(2-[[3,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-3-hidroxi-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-3-hidroxi-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-carboxamida
3-hidroxi-3-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
7-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-3,4-dihidroquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-ona
7-[2-(3-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-3,4-dihidroquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-ona
4-[[1-hidroxi-3-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]metil]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
6-(1-hidroxi-2-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-[(3-clorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-[(2-clorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-[(3-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-[(2-bromofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-[(2-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-2-(3-yodofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(3-bromofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-2-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-2-[3-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-2-(3-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
3-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
[6-(1-hidroxi-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo

ES 2 703 723 T3

6-[2-(2-aminofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbonil]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[[2-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)fenil]carbonil]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(1-hidroxi-3-oxo-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-{2-[(5-bromo-2-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-{1-hidroxi-2-[(3-nitrofenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(1-hidroxi-3-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(2-[[2,3-bis(metiloxi)fenil]metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(1-hidroxi-2-[(3-yodofenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-3-oxo-2-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(1-hidroxi-2-[[2-(metiltio)fenil]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-{1-hidroxi-2-[3-(1-metiletil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(1-hidroxi-3-oxo-2-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-{1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
3-[1-hidroxi-3-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]bencenosulfonamida
6-[2-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
3-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -indol-6-il)-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
6-[2-(3-fluoro-5-yodofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(3-aminofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(3,5-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-{1-hidroxi-2-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
3-[1-hidroxi-3-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]benzoato de etilo
3-[1-hidroxi-3-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]benzonitrilo
6-[2-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(3-amino-5-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona

ES 2 703 723 T3

6-[2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(3-etilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(3-etinilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(feniloxi)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(1-hidroxi-3-oxo-2-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
3-[1-hidroxi-3-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]benzamida
6-[1-hidroxi-2-[3-(hidroximetil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
3-hidroxi-3-[2-(metilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
6-(2-bifenil-3-il-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(2-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(3,5-diclorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-(1-hidroxi-3-oxo-2-piperidin-4-il-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[2-(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi(fenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
6-[1-hidroxi-2-(2-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-ona
<i>N</i> -metil-2-[(3-oxo-3,4-dihidro- 2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]- <i>N</i> -fenilbenzamida
{5-[1-(etiloxi)-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
2-[(2-[[Metiloxi]carbonil]amino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]carbonil]benzoato de fenilmetilo
3-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -indazol-5-il)-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
3-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de etilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il }carbamato de 2-metilpropilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(2-tienilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(2-feniletil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
3-[2-amino-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-3-hidroxi-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona

ES 2 703 723 T3

3-(2-amino-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-3-hidroxi-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
[5-(1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 3-(metiloxi)butilo
(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(metiloxi)etilo
{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il }carbamato de prop-2-in-1-ilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il }carbamato de but-2-in-1-ilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 1-metiletilo
{5-[2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
(6-{2-[(3-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-2-(3-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
[5-(1-hidroxi-2-{[2-(metiloxi)fenil]metil}-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
[5-(1-hidroxi-2-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
[5-(1-hidroxi-2-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
(6-{2-[(4-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(6-{2-[(3-bromofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(5-{1-hidroxi-2-[(3-yodofenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(5-{2-[(3-clorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(5-{2-[(2-fluorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de fenilmetilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il }carbamato de 2-fluoroetilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de propilo

{5-{1-hidroxi-2-[4-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-{2-[(2-clorofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-{2-[(2-bromofenil)metil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-{1-hidroxi-2-[(3-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-{1-hidroxi-2-[(4-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-{1-hidroxi-2-[(2-metilfenil)metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-bromofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-{1-hidroxi-2-[3-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(4-bromofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(4-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3,5-dimetilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(2-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-2-(2-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-{1-hidroxi-2-[2-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-2-(4-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de but-2-in-1-ilo
<i>N</i> -etil- <i>N</i> '-5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}urea
{5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de fenilmetilo
{6-[2-(3-amino-5-clorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de piperidin-4-ilmetilo
{5-[2-(ciclopropilmetil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(2,2-dimetilpropil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

ES 2 703 723 T3

{5-[2-(3,5-diclorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
{5-[2-(3,5-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il] carbamato de metilo
<i>N</i> -etil- <i>N'</i> -(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)urea
<i>N'</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}- <i>N,N</i> -dimetilurea
{5-[2-(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo
{5-[2-(ciclohexilmetil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-2-(2-metilpropil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
{5-[2-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
(5-{2-[1-(3,5-difluorofenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(5-{2-[1-(3-fluorofenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
[5-(2-ciclohexil-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
{5-[2-(2,5-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}- <i>N'</i> -(fenilmetil)urea
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de piperidin-4-ilo
<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}- <i>N'</i> -metilurea
(5-{2-[1-(2-fluorofenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[1-(2-tienil)etil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(5-{2-[1-(3-clorofenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(5-{1-hidroxi-2-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}propanamida
{5-[2-(3,4-diclorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
{5-[2-(3-etilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
{5-[2-(3-etinilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
{5-[2-(4-cloro-3-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo

ES 2 703 723 T3

[5-(1-hidroxi-3-oxo-2-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	de
(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>R</i>)-1-fenilpropil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	
[5-(1-hidroxi-3-oxo-2-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	de
{5-[2-(2,3-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de ciclohexilo	
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de tetrahidrofuran-2-ilmetilo	
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de ciclopropilmetilo	
<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}morfolina-4-carboxamida	
{5-[2-(ciclopentilmetil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
{5-[2-(2,3-dimetilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il }carbamato de metilo	
{5-[2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	de
(2 <i>S</i>)-ciclohexil[1-hidroxi-1-(2-[[(metiloxi)carbonil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-3-oxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il]etanoato de metilo	
{5-[2-(2,6-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
{5-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il }carbamato de but-3-en-1-ilo	
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo	
{5-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
(5-{2-[1-(5-cloro-2-metilfenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	de
(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[(1 <i>S</i>)-1-fenilpropil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	
(5-{2-[1-(3-cloro-2-metilfenil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	de
(5-{1-hidroxi-2-[1-(5-metil-2-tienil)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	
(5-{2-[1-(5-cloro-2-tienil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	
{5-[1-hidroxi-2-(3-yodofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
(5-{1-hidroxi-2-[3-(1-metiletil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	

ES 2 703 723 T3

{5-[2-(furan-2-ilmetil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(3-tienilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(ciclobutilmetil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
3,3,3-trifluoro-2-hidroxi- <i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-2-(trifluorometil)propanamida
(5-{1-hidroxi-2-[1-(4-metil-2-tienil)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
(5-{2-[1-(4-bromo-2-tienil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-2-(3-{[2-(metiloxi)etil]oxi}fenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de tetrahidrofuran-3-ilmetilo
<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}piperidina-1-carboxamida
{5-[2-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,3-dihidroxipropilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
(5-{2-[3-(aminocarbonil)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
4,4,4-trifluoro-3-hidroxi- <i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-3-(trifluorometil)butanamida
(5-{1-hidroxi-2-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(feniloxi)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
[5-(1-hidroxi-3-oxo-2-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
[5-(2-bifenil-3-il-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,2-dimetil-3-[(fenilmetil)oxi]propilo
{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-cianofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-etinil-4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[2-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

ES 2 703 723 T3

{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de [(4 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metilo
{5-[2-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
(5-[2-[3-(acetilamino)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(fenilmetil)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(5-[2-[1-(4-cloro-2-tienil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(fenilcarbonil)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
[5-(2-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
(5-[2-[3-(aminosulfonil)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
{5-[2-(3-acetilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-etil-4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
<i>N</i> -{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-2-metilpropanamida
(5-[2-[1-(3-cloro-2-tienil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
[5-(1-hidroxi-3-oxo-2-piridin-3-il-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
(5-[1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(fenilamino)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
{5-[2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,2-dimetil-3-(metiloxi)propilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo
(5-[2-[1-(5-bromo-2-tienil)etil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
{5-[2-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-bromo-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

ES 2 703 723 T3

{5-[2-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	de
<i>N</i> -{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}pent-4-inamida	
(6-{1-metil-3-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	
[5-(1-hidroxi-3-oxo-2-{3-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(3-piperidin-4-ilfenil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	
{5-[2-(3-etenilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	
(5-[2-[3-(dimetilamino)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	
2,2-difluoro- <i>N</i> -{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}ciclopropanocarboxamida	
<i>N</i> -etil- <i>N'</i> -{6-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}urea	
{5-[2-(3-aminofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	
<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-[(fenilmetil)oxi]butanamida	
<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-piperidin-1-ilbutanamida	
<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)butanamida	
<i>N</i> -{6-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}butanamida	
{6-[2-(3-bromofenil)-5,6-dicloro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	de
[5-(1-hidroxi-2-{3-[metil(fenil)amino]fenil}-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	de
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	
{5-[(2-[[[(fenilamino)carbonil]amino]fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	
(5-[(2-[[[(fenilmetil)oxi]carbonil]amino]fenil]carbonil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	
[5-((2-[(2-fenilhidrazino)carbonil]fenil]carbonil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	
{5-[(2-[[[(feniloxi)amino]carbonil]fenil]carbonil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	
{5-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il }carbamato de but-2-in-1-ilo	
<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-3-piperidin-1-ilpropanamida	
<i>N</i> -{6-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il} propanamida	
<i>N</i> -(4-fluorofenil)-2-[[2-(pent-4-ynoilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]carbonil]benzamida	

ES 2 703 723 T3

4-(dietilamino)- <i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}butanamida
<i>N</i> -{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-pirrolidin-1-ilbutanamida
{6-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 3-piperidin-1-ilpropilo
{6-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo
{5-[2-(3-bromofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-etinil-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-piperidin-1-iletilo
{5-[2-(3-cloro-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
<i>N</i> -{6-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-2,2-dimetil-3-piperidin-1-ilpropanamida
<i>N</i> -{5-[2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-piperidin-1-ilbutanamida
<i>N</i> -{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-piperidin-1-ilbutanamida
[6-({2-[(fenilcarbonil)amino]fenil}carbonil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[1-hidroxi-2-(3-morfolin-4-ilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(dimetilamino)etilo
{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(dietilamino)etilo
{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-piperidin-1-iletilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 3-piperidin-1-ilpropilo
{6-[2-(3-bromofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-piperidin-1-iletilo
{6-[2-(3-bromofenil)-4,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-[metil(fenilmetil)amino]etilo
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

ES 2 703 723 T3

{5-[2-(5-cloro-2,3-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	de
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(pirroldin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(pirroldin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de (1-metilpiperidin-2-il)metilo	
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de [(2 <i>S</i>)-1-metilpirrolidin-2-il]metilo	
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de octahidro-2 <i>H</i> -quinolizin-1-ilmetilo	de
{5-[2-(5-bromo-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -bencimidazol-2-ona	
{5-[2-(3-bromo-2,5-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	de
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-morfolin-4-iletilo	de
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de (1-metilpiperidin-3-il)metilo	de
(5-[2-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	de
[5-(2-{3-[ciclohexil(metil)amino]fenil}-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo	
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo	de
{6-[1-(3-bromofenil)-5-oxopirrolidin-2-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo	
4-({{5-[1-hidroxi-3-oxo-2-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}amino)carbonil}oxi)metil piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	
{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo	de
{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(1-metilpiperidin-4-il)etilo	de
((6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)amino)(oxo)acetato de metilo	

<i>N</i> -(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[3-(feniloxi)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}-4-piperidin-1-il)butanamida
{6-[2-(3-bromofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 4-(dietilamino)but-2-in-1-ilo
{5-[2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo
{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il }carbamato de 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo
1-acetil- <i>N</i> -{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}piperidina-4-carboxamida
<i>N</i> -(5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)ciclobutanocarboxamida
[5-(2-{3-[etil(fenil)amino]fenil}-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]carbamato de metilo
<i>N</i> -(6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de ciclobutilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,2-difluoroetilo
2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(piridin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 1-metiletilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de ciclopropilmetilo
<i>N</i> -(5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-(metiloxi)etilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de tetrahidrofuran-2-ilmetilo
<i>N</i> -(5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-(2-tienil)acetamida

{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de etilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2-fluoroetilo
(5-{1-hidroxi-3-oxo-2-[2-(feniloxi)fenil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
<i>N</i> '-{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}- <i>N,N</i> -dietilpentanodiamida
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de ciclobutilmetilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo
(5-{2-[3-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(fenilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
{6-[4,7-dicloro-2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
2-[(2-[(etiloxi)carbonil]amino)-1,3-benzoxazol-5-il]carbonil]benzoato de fenilmetilo
{5-[2-(5-cloro-3-etinil-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(5-etinil-2,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
{5-[2-(3-etinil-2-fluorofenil)-4,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(1,3-tiazol-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
{5-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1,3-benzoxazol-2-il}carbamato de etilo
{5-[2-(5-cloro-3-yodo-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(3-etil-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{5-[2-(5-etinil-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

ES 2 703 723 T3

2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(pirazin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	
{5-[2-(2-fluoro-3-yodofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
{6-[2-(5-etinil-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
2-(3-etinil-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	
{5-[2-(2,5-dimetilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
{5-[2-(3-etenil-2-fluorofenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
(6-{2-[2-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	de metilo
(5-{1-hidroxi-2-[2-metil-5-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	de metilo
{5-[2-(3-etinil-2-fluorofenil)-7-fluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	de metilo
{5-[2-(2-fluoro-3-prop-1-in-1-ilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	de metilo
{5-[2-(5-cloro-2-metilfenil)-7-fluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	de metilo
{5-[2-(3-etinil-2-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
3-hidroxi-2-[3-(metiloxi)fenil]-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	
3-hidroxi-2-(3-metilfenil)-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	
2-(5-cloro-2-metilfenil)-3-hidroxi-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	
{6-[2-(5-cloro-2-metilfenil)-4,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
{5-[2-(3-etinil-2-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-{2-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il}-3-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	
2-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,7-difluoro-3-hidroxi-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	
{5-[2-(2-fluoro-5-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	
(5-{2-[2-fluoro-5-(metiloxi)fenil]-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	de metilo
(5-{1-hidroxi-2-[5-metil-2-(metiloxi)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il}-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)carbamato de metilo	de metilo
{5-[2-(3-etinil-5-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo	

ES 2 703 723 T3

2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-{2-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il}-3-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-{2-[(4-metilpirimidin-2-il)amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
3-(2-{[4,6-bis(metiloxi)pirimidin-2-il]amino}-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
2-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-3-(2-{[4-metil-6-(metiloxi)pirimidin-2-il]amino}-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
3-hidroxi-2-(3-metilfenil)-3-[2-(pirazin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
2-(5-cloro-2-metilfenil)-3-hidroxi-3-[2-(pirazin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
{6-[2-(2-fluoro-3-metilfenil)-1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
3-hidroxi-2-[3-(metiloxi)fenil]-3-[2-(pirazin-2-ilamino)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona
{6-[(2-[(2-tienilmetil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-metilfenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-bromofenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-clorofenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-fluorofenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-(metiloxi)fenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-etilfenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-etinilfenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(5-cloro-2-fluorofenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-yodofenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-(1-metiletil)fenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-tienilmetil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-bromo-4-fluorofenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]carbonil}fenil)carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo

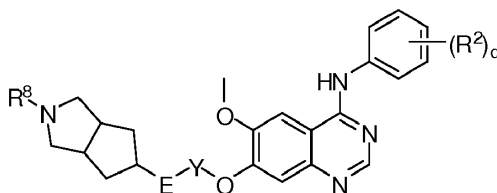
{6-[(2-[(5-bromo-2-fluorofenil)amino]carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(5-bromo-2,4-difluorofenil)amino]carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(5-cloro-2,4-difluorofenil)amino]carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-bromo-2-fluorofenil)amino]carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-etenilfenil)amino]carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-etenil-2-fluorofenil)amino]carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(5-cloro-2-metilfenil)amino]carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(5-bromo-2-metilfenil)amino]carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(2-fluoro-3-yodofenil)amino]carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(3-etenil-2-fluorofenil)amino]carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo
{6-[(2-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]carbonil)fenil]carbonil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}carbamato de metilo y
un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero de los mismos, opcionalmente como una sal o hidrato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

18. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de rapamicina, un análogo de rapamicina, PI103, SF1126, y BEZ235.
- 5 19. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de rapamicina, CCI-779, AP23573, RAD001, PI103, y SF1126.
20. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 3 en donde uno de dichos uno o más agentes quimioterapéuticos es rapamicina.
- 10 21. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 en donde uno o más del o de los anticuerpos se selecciona de Imatinib (es decir, Gleevec®), IGF-1R A12 MoAb, IGF-1R 19D12, IGF-1R h7C10, IGF-1R CP-751871, Alemtuzumab, Bevacizumab (Avastina®), Cetuximab (Erbix®), Gemtuzumab, Gemtuzumab ozogamicina, Ibritumomab (tiuxetán), Panitumumab, Rituximab, Tositumomab, y Trastuzumab (Herceptina®).
- 15 22. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el cáncer es melanoma maligno y uno o más del o de los tratamientos es uno o más agentes quimioterapéuticos.
23. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 22 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®), dacarbazina, rapamicina, mesilato de imatinib (Gleevec®), sorafenib, y carboplatino.
- 20 24. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el cáncer es cáncer de colon o rectal y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de uno o más agentes quimioterapéuticos, y uno o más anticuerpos.
- 25 25. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 24 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de oxaliplatino, 5-fluorouracilo, Capecitabina (Xeloda), Irinotecán (Camptosar), FOLFOX (Ácido folínico, 5-FU, Oxaliplatino), y leucovorina.
26. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 24 en donde uno o más del o de los anticuerpos se selecciona de bevacizumab y cetuximab.

27. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el cáncer es cáncer pancreático y uno o más del o de los tratamientos es uno o más agentes quimioterapéuticos.
28. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 27 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de erlotinib (Tarceva®), 5-fluorouracilo, leucovorina, cisplatino, gemcitabina, irinotecán, paclitaxel, capecitabina, oxaliplatino, y estreptoizocina.
29. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el cáncer es cáncer de mama y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de uno o más agentes quimioterapéuticos, una o más terapias hormonales, y uno o más anticuerpos.
30. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 29 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de lapatinib (Tykerb®), Paclitaxel (Taxol®), docetaxel, Ciclofosfamida (Cytoxan), metotrexato, 5-fluorouracilo, doxorubicina, epirubicina, gemcitabina, carboplatino (Paraplatino), cisplatino (Platinol), vinorelbina (Navelbina), capecitabina (Xeloda), doxorubicina liposomal pegilada (Doxil), y paclitaxel unido a albúmina (Abraxano).
31. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 29 en donde uno o más del o de los anticuerpos se selecciona de ⁹⁰IGF-1R A12 MoAb, bevacizumab (Avastina), y trastuzumab.
32. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 29 en donde una o más de la o de las terapias hormonales se selecciona de tamoxifeno, Toremifeno (Fareston), Fulvestrant (Faslodex), Acetato de megestrol (Megace), ablación ovárica, y uno o unos inhibidores de aromatasa.
33. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de uno o más anticuerpos, y uno o más agentes quimioterapéuticos.
34. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 33 en donde el o los agentes quimioterapéuticos se seleccionan de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, Zactima (ZD6474), Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabina, Vinorelbina, Irinotecán, Etopósido, Vinblastina, Erlotinib, y Pemetrexed.
35. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 33 en donde uno de dichos uno o más anticuerpos es Bevacizumab.
36. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas y uno o más del o de los tratamientos es uno o más agentes de quimioterapéuticos.
37. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 36 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, etopósido, irinotecán, fosfamida, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, Topotecán, ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina (CAV), metotrexato, y vinorelbina.
38. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el cáncer es cáncer de tiroides papilar o anaplásico, y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de terapia con yodo radiactivo, una o más terapias hormonales, y uno o más agentes quimioterapéuticos.
39. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 38 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de píldoras de hormona tiroidea, doxorubicina, y uno o unos platinos.
40. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el cáncer es cáncer endometrial y uno o más del o de los tratamientos se selecciona de terapia hormonal, y uno o más agentes quimioterapéuticos.
41. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 40 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona de paclitaxel, doxorubicina, y cisplatino.
42. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 40 en donde uno o más de la terapia hormonal se selecciona de acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, y Tamoxifeno.
43. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el cáncer es cáncer de ovario y uno o más del o de los tratamientos es uno o más agentes quimioterapéuticos.
44. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 43 en donde uno o más del o de los agentes quimioterapéuticos se selecciona del grupo que consiste en un cisplatino,

oxaliplatino, carboplatino, paclitaxel, docetaxel, topotecán, doxorubicina (Adriamicina), doxorubicina liposomal (Doxil), gemcitabina, ciclofosfamida, vinorelbina (Navelbina), hexametilmelamina, ifosfamida, y etopósido.

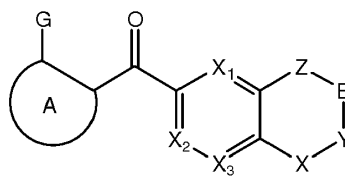
45. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 en donde uno o más de los tratamientos se selecciona de rapamicina, CCI-779, AP23573, RAD001, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, gemcitabina, dacarbazina, topotecán, irinotecán, sorafenib, paclitaxel, docetaxel, Lapatinib (Tykerb®), gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), Zactima (ZD6474), 5-fluorouracilo, Capecitabina (Xeloda), FOLFOX (Ácido folínico, 5-FU, Oxaliplatino), estreptozocina, Ciclofosfamida (Cytosan), metotrexato, doxorubicina, epirubicina, vinorelbina (Navelbina), doxorubicina liposomal pegilada (Doxil), paclitaxel unido a albúmina (Abraxano), Etopósido, Vinblastina, Pemetrexed, leucovorina, fosfamida, ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina (CAV), píldoras de hormona tiroidea, hexametilmelamina, ifosfamida, Imatinib (es decir, Gleevec®), ^αIGF-1R A12 MoAb, IGF-1R 19D12, IGF-1R h7C10, IGF-1R CP-751871, Alemtuzumab, Bevacizumab (Avastina®), Cetuximab (Erbix®), Gemtuzumab, Gemtuzumab ozogamicina, Ibritumomab (tiuxetan), Panitumumab, Rituximab, Tositumomab, Trastuzumab (Herceptina®), tamoxifeno, Toremifeno (Fareston), Fulvestrant (Faslodex), Acetato de megestrol (Megace), ablación ovárica, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, y un inhibidor de aromatasa.
46. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 en donde uno del o de los agentes quimioterapéuticos tiene la fórmula **100**:



100

- en donde q es 1, 2, o 3; E es -NR⁹-, -O-, o está ausente e Y es -CH₂CH₂-, -CH₂-, o está ausente, siempre que cuando E es -NR⁹- o -O-, entonces Y es -CH₂CH₂-; R² se selecciona de halógeno, trihalometilo, -CN, -NO₂, -OR³, y alquilo inferior sustituido opcionalmente; R⁸ se selecciona de -H, alquilo inferior sustituido opcionalmente, -CO₂R³, -C(O)N(R³)R⁴, -SO₂R⁴, y -C(O)R³; o un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero, o diastereómero del mismo y opcionalmente como una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

47. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según la reivindicación 1 en donde uno del o de los agentes quimioterapéuticos tiene la fórmula **101**:



101

o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

A es un alicíclico de tres a siete miembros, un orto-arileno de cinco a seis miembros o un orto-heteroarileno de cinco a seis miembros que contiene entre uno y tres heteroátomos, cualquiera de los mencionados anteriormente sustituido opcionalmente con hasta cuatro R;

- 30 cada R se selecciona independientemente de -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OR³, -N(R³)R³, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂N(R³)R³, -CO₂R³, -C(O)N(R³)R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, -OC(O)R³, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterociclilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente;

- 35 opcionalmente, dos de R, junto con los átomos a los que están unidos, forman un primer sistema de anillos fusionado con A, dicho primer sistema de anillos sustituido con cero a tres de R¹;

X₁, X₂ y X₃ se seleccionan independientemente de -CR¹= o -N=;

- 30 cada R¹ se selecciona independientemente de -H, halógeno, -CN, -NO₂, -OR³, -N(R³)R³, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂N(R³)R³, -CO₂R³, -C(O)N(R³)R³, -N(R³)SO₂R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)CO₂R³, -C(O)R³, -OC(O)R³, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterociclilalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente;

Z y X se seleccionan cada uno independientemente de -C(R²)=, -N=, -N(R²)-, -S(O)₀₋₂-, y -O-;

E e Y se seleccionan cada uno independientemente de ausente, -C(R²)(R²)-, -C(=O)-, -C(R²)= y -N=, pero E e Y no están ambos ausentes, y E e Y no son ambos -N= cuando tanto Z como X son -N=;

cada R² se selecciona independientemente de R³, -N(R³)(R³), -C(O)N(R³)R³, -N(R³)CO₂R³, -N(R³)C(O)N(R³)R³, y -N(R³)C(O)R³;

5 cada R³ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, alicíclico C₃₋₇ sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente, heterociclilo sustituido opcionalmente, y heterociclilalquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente;

10 opcionalmente dos de R³, cuando se toman junto con un nitrógeno común al que están unidos, forman un heterociclilo de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente, conteniendo opcionalmente dicho heterociclilo de cinco a siete miembros sustituido opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado de N, O, S, y P; y

G se selecciona de -CO₂R³, -C(O)R³, -C(O)N(R³)R³, -C(O)(NR³), -C(O)NR³[C(R³)₂]₀₋₁R³, -C(O)NR³O[C(R³)₂]₀₋₁R³, -N(R³)CO₂R³, -N(R³)C(O)N(R³)R³, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)R³, -S(O)₀₋₂R³, -SO₂N(R³)R³, arilalquilo C₀₋₃ sustituido opcionalmente, y heterociclilalquilo C₀₋₃ sustituido opcionalmente;

15 con la condición, sin embargo, de que el compuesto no es 2-[(3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-N-(2-furanilmetil)-benzamida, N-ciclopropil-2-[(3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-benzamida, o 2-[(3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)carbonil]-N-(fenilmetil)-benzamida.

48. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, y 47, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona de

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ona;
6-(azetidín-1-ilcarbonil)-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(hidroximetil)azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(trifluorometil) azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-prop-2-en-1-ilazetidín-3-ol;
3-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]propano-1,2-diol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-etilazetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-metilazetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-etenilazetidín-3-ol;
oxima de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ona;
[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]metanol;
1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]etano-1,2-diol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-hidroxi-azetidina-3-carboxamida;
[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(pirrolidín-1-ilmetil)azetidín-3-ol;

ES 2 703 723 T3

3-[(diethylamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(dimetilamino)metil]azetidina-3-ol;
<i>N</i> -butil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]-2-metilpropanamida;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]formamida;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]-3,4-dihidroxiobutanamida;
[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]carbamato de metilo;
<i>N</i> -butil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-amina;
1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidina-3-amina;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidina-2-il]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2 <i>R</i>)-piperidina-2-il]azetidina-3-ol;
(<i>R</i>)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-pirrolidina-2-ilazetidina-3-ol;
(<i>S</i>)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-pirrolidina-2-ilazetidina-3-ol;
3-(aminometil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
3-[(1 <i>S</i>)-1-aminoetil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
3-[(1 <i>R</i>)-1-aminoetil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
(<i>R</i>)-3-(1-aminopropil)-3-hidroxiacetidina-1-il(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)metanona;
(<i>S</i>)-3-(1-aminopropil)-3-hidroxiacetidina-1-il(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)metanona;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -etilazetidina-3-carboxamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -(2-hidroxietil)azetidina-3-carboxamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -(2-piperidina-1-ilet)azetidina-3-carboxamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -fenilazetidina-3-carboxamida;
<i>N</i> -[2-(diethylamino)etil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(morfolina-4-ilmetil)azetidina-3-ol;
1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidina-3-il]metil]piperidina-4-ol;
3-[[bis(2-hidroxietil)amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;

<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]-2-(4-metilpiperazina-1-il)acetamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(4-metilpiperazina-1-il)metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[metil(1-metilpirrolidina-3-il)amino]metil]azetidina-3-ol;
3-(1,4'-bipiperidina-1'-ilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]- <i>N,N</i> -bis(2-idroxiutil)glicinamida;
3-({4-[2-(dietilamino)etil]piperazina-1-il)metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-idroxiutil (metil)amino]metil]azetidina-3-ol;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]-2-piperidina-1-ilacetamida;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]- <i>N</i> 3-(2-idroxiutil)- <i>N</i> 3-metil-beta-alaninamida;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-bis(2-idroxiutil)-beta-alaninamida;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]- <i>N</i> 2, <i>N</i> 2-dietilglicinamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -metilazetidina-3-amina;
1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilpirrolidina-3-amina;
2-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]amino]etanolo;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]propano-1,3-diamina;
3-[[dimetilamino]metil]-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-piridina-2-iletile)azetidina-3-amina;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]- <i>N</i> 2-metilglicinamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -etilazetidina-3-amina;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -(2-metilpropil)azetidina-3-amina;
<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-amina;
<i>N</i> -(ciclohexilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-amina;
<i>N</i> -(ciclopentilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-amina;
3-(azetidina-1-ilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -[(2,3-diidroxiutil)metil]azetidina-3-carboxamida;

2-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidid-2-il]metil} amino)etanol;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidid-2-il]metil}etano-1,2-diamina;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidid-3-il]glicinamida;
6-({3-[(dimetilamino)metil]azetidid-1-il}carbonil)-2,3-difluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-4-yodofenil)anilina;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-metiletil)amino]metil}azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -(3,4-dihidroxibutil)azetidid-3-carboxamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -(2,3-dihidroxipropil)azetidid-3-carboxamida;
1-({2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidid-3-amina;
1-({4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidid-3-amina;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi-azetidid-3-carboxamida;
6-({3-(aminometil)-3-(metiloxi)azetidid-1-il}carbonil)-2,3-difluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-4-yodofenil)anilina;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi-azetidid-3-il]metil}acetamida;
2,3-difluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-4-yodofenil)-6-({3-[(1-metiletil)amino]metil}azetidid-1-il)carbonil}anilina;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(etilamino)metil]azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{2-[(1-metiletil)amino]etil}azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(2-idroxi-1,1-dimetiletil)azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1,1-dimetil-2-[(1-metiletil)amino]etil}azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-metiletil)amino]metil}azetidid-3-amina;
3-[(ciclopropilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil}azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-ilmetil)azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,1-dimetiletil)amino]metil}azetidid-3-ol;
3-[(ciclopentilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi- <i>N</i> -prop-2-en-1-ilazetidid-3-carboxamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -(2,3-dihidroxipropil)-3-idroxi-azetidid-3-carboxamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ilmetil)azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,2-dimetilpropil)amino]metil}azetidid-3-ol;

ES 2 703 723 T3

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(propilamino)metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-metilpropil)amino]metil]azetidin-3-ol;
3-[(ciclopropilmetil)amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(fenilmetil)amino]metil]azetidin-3-ol;
3-[(ciclohexilmetil)amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol;
3-[(butilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil }carbonil)azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino } metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-idroxi)etil]amino }metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-dimetilamino)etil]amino }metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-idroxi-1,1-dimetil)etil]amino } metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-(4-metilfenil)etil] amino } metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(prop-2-en-1-ilamino)metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino }metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-ilamino)metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(tetraidrofuran-2-ilmetil)amino]metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)etil]amino }metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-idroxiciclopentil]amino }metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)amino]metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino] metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,2-dimetilpropil)amino]metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etil]amino }metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-metil-2-(metilossi)etil]amino }metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3-(etilossi)propil]amino }metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-etilpropil)amino]metil]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]metil]azetidin-3-ol;

ES 2 703 723 T3

4-({{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il}metil}amino)piperidina-1-carboxilato de etilo;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(3-metilbutil)amino}metil}azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[2-(etiloxi)etil]amino}metil}azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[3-(dimetilamino)propil]amino}metil}azetidina-3-ol;
3-{{(ciclobutilamino)metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)}azetidina-3-ol;
3-{{[3-(dietilamino)propil]amino}metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)}azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]amino}metil}azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[2-(metiltio)etil]amino}metil}azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]amino}metil}azetidina-3-ol;
3-{{[2,2-bis(metiloxi)etil]amino}metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)}azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[(1,1,3,3-tetrametilbutil)amino]metil}azetidina-3-ol};
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[1,1-dimetilpropil]amino}metil}azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]metil}azetidina-3-ol};
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[2-[(fenilmetil)oxi]ciclopentil]amino}metil}azetidina-3-ol};
3-{{[3-amino-2-idroxi-propil]amino}metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)}azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[2-idroxi-1-(fenilmetil)etil]amino}metil}azetidina-3-ol};
3-{{(ciclooctilamino)metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)}azetidina-3-ol};
3-{{[1-ciclohexiletil]amino}metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)}azetidina-3-ol};
3-{{(cicloheptilamino)metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)}azetidina-3-ol};
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[2-piridin-3-iletil]amino}metil}azetidina-3-ol};
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[3-(metiltio)propil]amino}metil}azetidina-3-ol};
<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -2-{{[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il]metil}-2-metilalaninamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)amino}metil}azetidina-3-ol};
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[3-idroxi-propil]amino}metil}azetidina-3-ol};
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{[2-piridin-4-iletil]amino}metil}azetidina-3-ol};

ES 2 703 723 T3

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[1-(fenilmetil)pirrolidin-3-il]amino}metil)azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(2-tienil)etil]amino}metil)azetidid-3-ol;
3-({[2-[bis(1-metiletil)amino]etil]amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(feniloxi)etil]amino}metil)azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[fenilamino]metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(hidroxipropil)amino]metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-[(1-metiletil)oxi]etil]amino}metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[1-etilpiperidin-3-il]amino}metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(metiloxi)etil]amino}metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-nitropropil)azetidid-3-ol;
3-(1-aminoetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[4-(dimetilamino)butil]amino}metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-furan-2-ilet]amino}metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-1-[(1,1-dimetiletil)amino]etil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-etilbutil]amino}metil}azetidid-3-ol);
1-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidid-3-il]metil}pirrolidin-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(2S)-2-[(metiloxi)metil]pirrolidin-1-il}metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(hidroxifenil)amino]metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[4-(hidroxifenil)amino]metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[3-(hidroxifenil)amino]metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[feniloxi]metil}azetidid-3-ol);
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[(1r,3r,5R,7R)-triciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-ilamino]metil}azetidid-3-ol);
3-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidid-3-il]metil}amino)propano-1,2-diol;
N-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidid-3-il]metil)-L-alanina;

ES 2 703 723 T3

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(feniltio)metil]azetidina-3-ol;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]- <i>D</i> -alanina;
<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]alaninato de metilo;
3-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]amino]oxi]propano-1,2-diol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]amino]metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-metilbutil]amino]metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-metilpropil]amino]metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-metilbutil]amino]metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(pentilamino)metil]azetidina-3-ol;
3-[(1 <i>S</i>)-1-aminoetil]-1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il}carbonil)-3-[(1 <i>S</i>)-1-(metilamino)etil]azetidina-3-ol;
3-[(ciclohexilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(etilamino)etil]azetidina-3-ol;
3-[(azepan-3-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino]metil]azetidina-3-ol;
<i>N</i> -ciclopropil-1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]amino]ciclopentanocarboxamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amino]metil]azetidina-3-ol;
<i>N</i> -2-~-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]- <i>N</i> -etil-2-metilalaninamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-metilhidrazino)metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(hidroxiamino)metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(metiloxi)amino]metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(etiloxi)amino]metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(etilamino)propil]azetidina-3-ol;
3-[(azetidina-3-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]azetidina-3-ol;

3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il}carbonil)azetidín-3-ol;
3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoroimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il}carbonil)azetidín-3-ol;
[3-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il}metil)amino)propil]carbamatode 1,1-dimetiletilo;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(pirrolidín-2-ilmetil)amino}metil}azetidín-3-ol;
4-[[{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il}metil]amino]metil]piperidín-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(2-hidroxifenil)metil}amino}metil}azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(3-hidroxifenil)metil}amino}metil}azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(4-hidroxifenil)metil}amino}metil}azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(4-hidroxiutil)amino}metil}azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(2-hidroxiutil)oxi}metil}azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroxiciclohexil}amino}metil}azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(1,1-dimetil-2-pirrolidín-1-iletíl)amino}metil}azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)metil}amino}metil}azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metil}amino}metil}azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(2 <i>S</i>)-2-(metiloxi)ciclopentil}amino}metil}azetidín-3-ol;
3-[[1,1'-bi(ciclohexil)-2-ilamino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(3-(metiloxi)fenil)amino}metil}azetidín-3-ol;
ácido 1-{{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il}metil}amino)ciclopentanocarboxílico;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(4-fluorofenil)amino}metil}azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,3,5-triazín-2-ilamino)metil]azetidín-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)amino}metil}azetidín-3-ol;
3-[(ciclopent-3-en-1-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol;
<i>N</i> -[4-{{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il}metil}amino)fenil]acetamida;

<i>N</i> -[3-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il}metil)amino)fenil]acetamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilamino)metil]azetidina-3-ol;
3-[1-(dietilamino)propil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
3-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il}metil)amino)-5-(idroximetil)ciclopentano-1,2-diol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3-fluorofenil)amino]metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metilpiperidin-2-il)azetidina-3-ol;
1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il]metil]guanidina;
1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il]metil]-3-nitroguanidina;
<i>N</i> -{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il]etil}acetamida;
(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il]etil}-3,3,3-trifluoro-2-(metilossi)-2-fenilpropanamida;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[piperidin-4-ilmetil]amino]metil]azetidina-3-ol;
3-[[3-aminopropil]amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[[2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]amino]metil]azetidina-3-ol;
3-[[1,1-dimetiletil]amino]metil]-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-idroxiciclohexil)amino]metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]metil]azetidina-3-ol;
<i>N</i> -[3-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il}metil)amino)fenil]metanosulfonamida;
<i>N</i> -[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il]metil]metanosulfonamida;
3-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il}metil)amino)-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol;
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-4-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidin-3-il}metil)amino)ciclopentano-1,2-diol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-(idroximetil)ciclohexil]amino]metil]azetidina-3-ol;

3-[[{(3-clorofenil)amino]metil}-1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}azetidina]-3-ol;
3-[[{(4-clorofenil)amino]metil}-1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}azetidina]-3-ol;
3-[[{(5-amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil}-1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}azetidina]-3-ol;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-[[{(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino]metil}azetidina]-3-ol;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-(1-etilpirrolidina)-2-il}azetidina]-3-ol;
(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-[1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-idroxi}azetidina-3-il]etil}-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanamida;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-{{[4-(metiloxi)fenil]amino}metil}azetidina]-3-ol;
3-(1-amino-2-metilpropil)-1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}azetidina]-3-ol;
3-[[{(4-aminofenil)amino]metil}-1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}azetidina]-3-ol;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-[[{(2-idroxi-2-metilciclopentil)amino]metil}azetidina]-3-ol;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-{1-[[4-idroxiciclohexil]amino]etil}azetidina]-3-ol;
(2 <i>xi</i>)-2-desoxi-2-[[1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-idroxi}azetidina-3-il]metil]amino)-beta-D-arabino-hexopiranosido de metilo;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-piridin-2-il}azetidina]-3-ol;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-{{[1-(hidroximetil)ciclopentil]amino}metil}azetidina]-3-ol;
1-ciano-3-[[1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-idroxi}azetidina-3-il]metil]guanidina;
6-{{3-[[etilamino]metil]-3-fluoro}azetidina-1-il}carbonil}-2,3-difluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-4-yodofenil)anilina;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-(1-nitroetil)azetidina]-3-ol;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-[[{(3-fluoro-4-idroxifenil)amino]metil}azetidina]-3-ol;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-[[{(2-fluoro-4-idroxifenil)amino]metil}azetidina]-3-ol;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-[1-(metilamino)etil]azetidina]-3-ol;
3-(1-aminoetil)-1-{{8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il}carbonil}azetidina]-3-ol;
1-{{8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il}carbonil}-3-[(2 <i>S</i>)-piperidina]-2-il}azetidina]-3-ol;
1-{{8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il}carbonil}-3-{(1 <i>S</i>)-1-[[2-idroxi-2-metilciclopentil]amino]etil}azetidina]-3-ol;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-(1- <i>H</i> -imidazol-2-il)azetidina]-3-ol;
1-{{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil}-3-(1- <i>H</i> -pirrol-2-il)azetidina]-3-ol;

ES 2 703 723 T3

<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil} bencenocarboximidamida;
3-({(E)-1-amino-2-nitroetenil}amino)metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metil-1-nitroetil)azetidina-3-ol;
3-(1-amino-1-metiletil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
3-[(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1 <i>H</i> -imidazol-2-ilamino)metil]azetidina-3-ol;
{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etil}carbamato de metilo;
3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(dimetilamino)etil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(pirimidin-2-ilamino)metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(piridin-2-ilamino)metil]azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)azetidina-3-ol;
3-(1-aminobutil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-pirrolidin-2-il]azetidina-3-ol;
1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-4-metilcinnolin-6-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidina-3-ol;
3-[amino(fenil)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(5-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)azetidina-3-ol;
(2 <i>S</i>)-2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;
1-({2-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-3,4-difluorofenil}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidina-3-ol;
3-(1-amino-3-hidroxiopropil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1 <i>H</i> -imidazol-2-ilmetil)azetidina-3-ol;
3-(1-aminociclopentil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
3-(2-aminociclohexil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol;
3-(2-aminociclopentil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-azetidina-3-ol;
1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidina-3-ol;
1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidina-3-ol;

ES 2 703 723 T3

1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol;
1-({2-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3,4-difluorofenil}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol;
1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(3-metil-1-nitrobutil)azetidin-3-ol;
3-(2-aminopirimidin-4-il)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol;
1-({7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol;
1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol;
1-({7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol;
1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol;
3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il}carbonil)azetidin-3-ol;
1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil]azetidin-3-ol;
4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3-fluoro-5-({3-idroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona;
4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona;
4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1S,2S)-2-idroxiciclohexil]azetidin-3-ol;
4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-[(1S)-1-(metilamino)propil]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1S,2 <i>R</i>)-2-idroxiciclohexil]azetidin-3-ol;
5-({3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]-3-idroxi-azetidin-1-il}carbonil)-4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona;
4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-[(metilamino)metil]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona;
5-({3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-3-idroxi-azetidin-1-il}carbonil)-4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona;
4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-(1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona;
4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona;
1-({3-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol;
1-({4-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol;
1-({6-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-7-fluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol;

ES 2 703 723 T3

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(6-metilpiperidin-2-il)azetidid-3-ol;
1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperazin-2-ilazetidid-3-ol;
5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-({3-idroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidid-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-6-({3-idroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidid-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-6-({3-idroxi-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]azetidid-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-6-({3-idroxi-3-[(2R)-pirrolidin-2-il]azetidid-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
6-({3-[(1S)-1-aminoetil]-3-idroxi-azetidid-1-il}carbonil)-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
6-({3-[(1S)-1-aminoetil]-3-idroxi-azetidid-1-il}carbonil)-5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-6-{{3-[(1S)-1-[(3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil]amino]etil}-3-idroxi-azetidid-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
5-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-6-{{3-idroxi-3-[(1S)-1-[(2-idroxi-2-metilciclopentil)amino]propil]azetidid-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
6-({3-[(1S)-1-aminopropil]-3-idroxi-azetidid-1-il}carbonil)-5-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
6-{{3-[(1H)-bencimidazol-2-il]-3-idroxi-azetidid-1-il}carbonil)-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-{{3-idroxi-3-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)azetidid-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
1-({2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidid-3-ol;
1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidid-3-ol;
1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-oxidopiridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidid-3-ol;
1-({2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-bromofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidid-3-ol;
3-[(1S)-1-aminopropil]-1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)azetidid-3-ol;
1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)propil]azetidid-3-ol;
(1R,2S)-4-({(1S)-1-[1-({2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-idroxi-azetidid-3-il]propil}amino)ciclopentano-1,2-diol;
1-({7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-fluoro-4-metilcinnolin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidid-3-ol;
1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoro-4-metilcinnolin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidid-3-ol;
3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinnolin-6-il}carbonil)azetidid-3-ol;

1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinnolin-6-il}carbonil)-3-((1S)-1-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino]etil)azetidín-3-ol;
1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinnolin-6-il}carbonil)-3-((1S)-1-(dimetilamino)etil)azetidín-3-ol;
3-((1S)-1-aminoetil)-1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il}carbonil)azetidín-3-ol;
3-((1S)-1-(dimetilamino)etil)-1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il}carbonil)azetidín-3-ol;
1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il}carbonil)-3-((2S)-piperidín-2-il)azetidín-3-ol;
1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il}carbonil)-3-((2S)-piperidín-2-il)azetidín-3-ol;
1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il}carbonil)-3-((1S)-1-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino]etil)azetidín-3-ol;
3-((1S)-1-aminoetil)-1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il}carbonil)azetidín-3-ol;
1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il}carbonil)-3-((2S)-piperidín-2-il)azetidín-3-ol;
5-({3-[(1S)-1-aminoetil]-3-hidroxi-azetidín-1-il}carbonil)-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]pirimidín-2(1 <i>H</i>)-ona;
6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-1-il}carbonil)pirimidín-2(1 <i>H</i>)-ona;
4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-1-il}carbonil)pirimidín-2(1 <i>H</i>)-ona; y
5-({3-[(1S)-1-aminoetil]-3-hidroxi-azetidín-1-il}carbonil)-4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]pirimidín-2(1 <i>H</i>)-ona; y
un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo y opcionalmente como un hidrato del mismo.

5 49. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 48, en donde el compuesto de Fórmula I es 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-((2*R*)-piperidín-2-il)azetidín-3-ol, o un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo, opcionalmente como un hidrato del mismo.

50. El compuesto, sal, solvato farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 48, en donde el compuesto de Fórmula I es 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-((2*S*)-piperidín-2-il)azetidín-3-ol, o un único isómero geométrico, estereoisómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo, opcionalmente como un hidrato del mismo.