

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 705**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14	(2006.01)	A61K 31/357	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/404	(2006.01)
C07D 407/12	(2006.01)	A61K 31/428	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	A61K 31/436	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 319/18	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 487/08	(2006.01)		
C07D 491/056	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2014 PCT/GB2014/052992**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15049535**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2014 E 14781644 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3052492**

54 Título: **Derivados de 1,4-dihidrodioxina fusionados como inhibidores del factor de transcripción de choque térmico 1**

30 Prioridad:

04.10.2013 GB 201317609

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2019

73 Titular/es:

**CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(100.0%)
Angel Building 407 St John Street
London EC1V 4AD, GB**

72 Inventor/es:

**JONES, KEITH;
RYE, CARL;
CHESSUM, NICOLA;
CHEESEMAN, MATTHEW;
PASQUA, ADELE ELISA;
PIKE, KURT GORDON y
FAULDER, PAUL FRANK**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 730 705 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,4-dihidrodióxina fusionados como inhibidores del factor de transcripción de choque térmico 1

5 Introducción

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como inhibidores de la actividad del factor de choque térmico 1 (HSF1). La presente invención se refiere además a las composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por el HSF1 (como el cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades virales).

Antecedentes de la invención

El cáncer es provocado por la proliferación celular incontrolada y no regulada. Precisamente lo que provoca que una célula se vuelva maligna y prolifere de una manera incontrolada y no regulada ha sido el foco de una investigación intensa durante las recientes décadas. Esta investigación ha llevado a la identificación de varias dianas moleculares asociadas con vías metabólicas clave que según se conoce están asociadas con tumores malignos.

El factor de choque térmico 1 (HSF1) es una de esas moléculas diana. HSF1 es el regulador principal de la respuesta al choque térmico, en el que se inducen múltiples genes en respuesta al aumento de la temperatura y otras tensiones. A temperaturas sin choque en humanos y otros vertebrados, el HSF1 se produce de forma constitutiva, pero está inactivo y unido por la proteína HSP90. A una temperatura elevada, el HSF1 se libera por HSP90, se desplaza desde el citoplasma al núcleo y se trimeriza. Esta forma HSF1 activa se une a secuencias llamadas elementos de choque térmico (HSE) en el ADN y activa la transcripción de los genes de choque térmico por la ARN polimerasa II. El HSE tiene una secuencia de consenso de tres repeticiones de NGAAN y está presente en las regiones promotoras de los genes HSP90, HSP70 y HSP27. Durante el cese de la respuesta al choque térmico, el HSF1 se fosforila por las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) y vuelve a un estado inactivo. La bioquímica del HSF1 se describe con más detalle, entre otros, en Chu y otros 1996 J. Biol. Chem. 271 :30847-30857 y Huang y otros 1997 J. Biol. Chem. 272:26009-26016.

El HSF1 también interactúa con factores adicionales. Por ejemplo, el HSF1 se une a la proteína quinasa dependiente de ADN (ADN-PK), que está involucrada en la reparación del ADN. El HSF1 también es la diana de las proteínas quinasas activadas por mitógenos y su actividad se regula a la baja cuando la cascada de señalización RAS está activa.

Las proteínas adicionales del factor de choque térmico en humanos incluyen HSF2, HSF3 y HSF4. HSF1, HSF2, y HSF3 son todos reguladores positivos de la expresión de genes de choque térmico, mientras que HSF4 es un regulador negativo. HSF1, HSF2 y HSF4 desempeñan un papel en el control transcripcional de otras proteínas de choque térmico. Las diversas proteínas HSF comparten aproximadamente 40 % de identidad de secuencia.

La actividad de HSF1 se ha implicado en varias enfermedades, incluyendo cáncer y enfermedades autoinmunes y virales. HSF1 y otras proteínas de choque térmico (cuya expresión aumenta por HSF1) se sobreexpresan en, o han sido implicadas de otra manera en los cánceres de mama, endometrio, fibrosarcoma, gástrico, riñón, hígado, linfoma, neuroectodérmico, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, próstata, piel, células escamosas y testiculares, leucemia (por ejemplo, leucemia promielocítica) y enfermedad de Hodgkin.

EP 0994745A describe compuestos capaces de inhibir la actividad de HSF.

Por consiguiente, existe una necesidad de agentes farmacológicamente activos que sean capaces de inhibir HSF1. Tales agentes son agentes quimioterapéuticos potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que está mediada la actividad de HSF1.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente descripción.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la presente descripción o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción,

para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por el HSF1 (por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunes o enfermedades virales).

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento del cáncer. En una modalidad particular, el cáncer es un cáncer en humanos.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en la producción de un efecto inhibidor de HSF1.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se define en la presente descripción o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por el HSF1 (por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunes o enfermedades virales).

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se define en la presente descripción o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se define en la presente descripción o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer. Convenientemente, el medicamento es para usar en el tratamiento de cánceres en humanos.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se define en la presente descripción o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto inhibidor de HSF1.

40 En la presente descripción se describe un método para sintetizar un compuesto como se define en la presente o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede obtenerse por o se obtiene por, o directamente obtenido mediante un método de síntesis como se define en la presente descripción.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos intermedios definidos en la presente descripción que son adecuados para su uso en cualquiera de los métodos sintéticos expuestos en la presente.

55 Las características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier aspecto particular de la presente invención son también características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier otro aspecto.

60 Descripción detallada de la invención

Definiciones

65 A menos que se indique de cualquier otra manera, los siguientes términos que se usan en la descripción y en las reivindicaciones tienen los siguientes significados que se exponen más abajo:

Debe tenerse en cuenta que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen la profilaxis y el alivio de los síntomas establecidos de una afección. "Tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección por lo tanto incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un ser humano que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o condición, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, *es decir*, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, *es decir*, causar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en dependencia del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero a tratar.

En esta descripción, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas solo para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "(1-6C)alquilo" incluye (1-4C)alquilo, (1-3C)alquilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo "fenil(1-6C)alquilo" incluye fenil(1-4C)alquilo, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

El término "grupo (m-nC)" o "(m-nC)" usado solo o como prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

"(3-8C)cicloalquilo" significa un anillo hidrocarburo que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[1.1.1]pentano y biciclo[2.2.1]heptilo.

El término "(1-8C)heteroalquilo" se refiere a una cadena de alquilo que comprende 1-8 átomos de carbono que adicionalmente comprende uno, dos o tres heteroátomos presentes dentro de la cadena de alquilo que se seleccionan del grupo que consiste en N, O o S.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" o "haloalcoxi" se usa en la presente descripción para referirse a un grupo alquilo o alcoxi, respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de halógeno (por ejemplo, flúor). Los ejemplos de grupos haloalquilo y haloalcoxi incluyen grupos fluoroalquilo y fluoroalcoxi tales como -CHF₂, -CH₂CF₃ o grupos perfluoroalquilo/alcoxi tales como -CF₃, -CF₂CF₃ o -OCF₃.

El término "carbociclilo", "carbocíclico" o "carbociclo" significa un sistema(s) de anillo carbocíclico no aromático saturado o parcialmente saturado monocíclico, o uno fusionado, puenteado o espiro bicíclico. Los anillos carbocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 (adecuadamente de 3 a 7) átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos de carbono en los anillos, adecuadamente de 7 a 12 átomos de carbono, en los anillos. Los anillos carbocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados.

El término "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" significa un sistema(s) anular heterocíclico fusionado, puenteado, espiro bicíclico o monocíclico parcialmente saturado o no aromático saturado. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 (adecuadamente de 3 a 7) átomos en el anillo, con de 1 a 5 (adecuadamente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, adecuadamente de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos tales como oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, dioxanilo, y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahidrotriazino, tetrahidropirazolo, y similares. Los heterociclos que contienen azufre típicos incluyen tetrahidrotieno, dihidro-1,3-ditio, tetrahidro-2*H*-tiopirano y hexahidrotiepina. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxatiolilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, tetrahidro-oxatiazolilo, hexahidrotriazino, tetrahidro-oxazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirimidinilo, dioxolinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobencimidazolilo, y octahidrobenzotiazolilo. Para los heterociclos que contienen azufre, también se incluyen los heterociclos de azufre oxidado que contienen grupos SO o SO₂. Los ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona del tetrahidrotieno y tiomorfolino tales como tetrahidrotieno 1,1-dióxido y tiomorfolino 1,1-dióxido. Un valor adecuado para un grupo heterociclilo que tiene 1 o 2 sustituyentes oxo (= O) o tioxo (= S) es, por ejemplo, 2-oxopirrolidino, 2-tioxopirrolidino, 2-oxoimidazolidino, 2-tioxoimidazolidino, 2-oxopiperidino, 2,5-dioxopirrolidino, 2,5-dioxoimidazolidino o 2,6-dioxopiperidino. Grupos heterociclilo particulares son heterociclos de 3 a 7 miembros monocíclicos saturados que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo azetidino, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidino, morfolino, tetrahidrotieno, tetrahidrotieno 1,1-dióxido, tiomorfolino, tiomorfolino 1,1-dióxido, piperidino, homopiperidino, piperazino o homopiperazino. Como apreciaría un experto en la técnica, cualquier heterociclo puede enlazarse a otro grupo a través de cualquier átomo adecuado, tal como a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Sin embargo, la referencia en la presente a piperidino o morfolino se refiere a un anillo piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo que está enlazado a través del nitrógeno del anillo. Convenientemente, el término "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" se referirá a los anillos monocíclicos de 4, 5, 6 o 7 miembros como se definió anteriormente.

Por "sistemas de anillos puenteados" se entiende sistemas de anillos en los cuales dos anillos comparten más de dos átomos, ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Ejemplos de sistemas anulares heterociclos puenteados incluyen, aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[3.2.1]octano y quinuclidina.

Por "sistemas anulares espiro bicíclicos" se entiende que los dos sistemas anulares comparten un átomo de carbono espiro común, es decir, el anillo heterocíclico está enlazado a un anillo heterocíclico o carbocíclico adicional a través de un solo átomo de carbono espiro común. Ejemplos de sistemas anulares espiro incluyen 6-azaspiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano, 2-azaspiro[3.3]heptano y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano.

"Heterocicli(m-nC)alquilo" significa un grupo heterociclilo unido covalentemente a un grupo (m-nC)alquileo, ambos definidos en la presente descripción.

5 El término "heteroarilo" o "heteroaromático" significa un anillo mono-, bi-, o policíclico aromático que incorpora uno o más (por ejemplo 1-4, particularmente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros anulares, y más generalmente de cinco a diez miembros anulares. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros, por ejemplo una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o prácticamente no básicos como en el caso de un indol o pirrol nitrógeno. Generalmente el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco. Convenientemente, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" se referirá a los anillos de heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros como se definió anteriormente.

20 Ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, bencisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo. "Heteroarilo" también cubre los sistemas anulares parcialmente bicíclicos o policíclicos en donde al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más del otro anillo (s) es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, dihidrobenztienilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2-benzotienilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuranilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

35 Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen pero sin limitarse a los grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen pero sin limitarse a piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

40 Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:
 a) un anillo benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 b) un anillo piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 c) un anillo pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 d) un anillo pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 45 e) un anillo pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 f) un anillo pirazina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 g) un anillo imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 h) un anillo oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 i) un anillo isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 50 j) un anillo tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 k) un anillo isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 l) un anillo tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 m) un anillo furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 n) un anillo ciclohexilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
 55 o) un anillo ciclopentilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

60 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen pero no se limitan a los grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adeninilo, guaninilo), indazolilo, benzodioxolilo, pirrolopiridina, y pirazolopiridinilo.

65 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen pero no se limitan a los grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cremenilo, isocremenilo, cromanilo,

isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

5 "Heteroaril(m-nC)alquilo" significa un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo (m-nC)alquileo, ambos definidos en la presente. Ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridin-3-ilmetilo, 3-(benzofuran-2-il)propilo y similares.

10 El término "arilo" significa un anillo aromático cíclico o policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. El término arilo incluye especies monovalentes y especies divalentes. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo y similares. En una modalidad particular, un arilo es fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

El término "aril(m-nC)alquilo" significa un grupo arilo unido covalentemente a un grupo (m-nC)alquileo, ambos definidos en la presente descripción. Ejemplos de grupos aril-(m-nC)alquilo incluyen bencilo, feniletilo y similares.

15 Esta descripción también hace uso de varios términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. Tales términos serán entendidos por una persona experta en la técnica. Por ejemplo heterociclil(m-nC)alquilo comprende (m-nC)alquilo sustituido por heterociclilo.

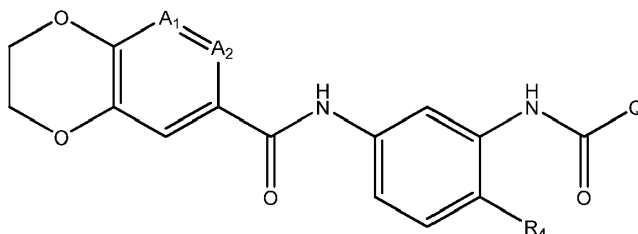
20 El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras, o moléculas que están sustituidas y aquellas que no son sustituidas.

25 Cuando se eligen sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos, debe entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen entre dos o más de los grupos especificados.

30 La frase "compuesto de la invención" significa los compuestos que se describen en la presente descripción, tanto genéricamente como específicamente.

Compuestos de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I que se muestra a continuación:



I

en donde:

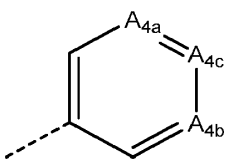
45 A_1 se selecciona de N o CR_1 , A_2 se selecciona de N o CR_2 , con la condición de que sólo uno de A_1 o A_2 puede ser N; R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, ciano, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi; R_4 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, CF_3 , OCF_3 , ciano, NO_2 , (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, o un grupo de la Fórmula:

W-X-Y-Z

en donde

55 W está ausente o es (1-3C)alquileo;
 X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;
 Y está ausente o es a (1-3C)alquileo;
 Z es hidrógeno, (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;
 y en donde cualquier grupo alquileo, alquilo o cicloalquilo presente en un grupo sustituyente R_4 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c , (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi, y en donde R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;
 60 Q se selecciona de un grupo de Fórmula II:

65



II

5

10

15

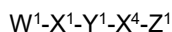
20

en donde

A_{4a} y A_{4b} son cada uno independientemente seleccionados de N o CR_9 , en donde cada R_9 presente se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^dR^e , (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo; y en donde cualquier (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presente en un grupo sustituyente R_9 está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^fR^g o (1-3C)alcoxi, en donde R^f y R^g son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

A_{4c} es N o CR_{10} ;

R_{10} se selecciona de hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, hidroxilo o un grupo



en donde

25

W^1 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^hR^i]_p-$ en la que p es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^h y R^i son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X^1 está ausente o es $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-CH(OR^j)-$, $-N(R^j)-$, $-N(R^j)-C(O)-$,

$-N(R^j)-C(O)O-$, $-C(O)-N(R^j)-$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^j)-$, o $-N(R^j)SO_2-$ en donde R^j se selecciona de hidrógeno o metilo;

30

Y^1 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^kR^l]_q-$ en la que q es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^k y R^l son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X^4 está ausente o es $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-CH(OR^j)-$, $-N(R^j)-$, $-N(R^j)-C(O)-$, $-N(R^j)-C(O)O-$, $-C(O)-N(R^j)-$, $-N(R^j)C(O)N(R^j)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R^j)-$, o $-N(R^j)SO_2-$ en donde R^j se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z^1 es (1-6C)alquilo, (2-6C)alqueno, (2-6C)alquino, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo;

35

y en donde Z^1 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, NR^mR^n , (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquilo-(1-3C)alquilo, (1-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterociclilo, heterociclilo-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-(1-2C)alquilo, $C(O)NR^mR^n$, $NR^mC(O)R^n$, $NR^mS(O)_2R^n$ y $S(O)_2NR^mR^n$; en donde R^m y R^n son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquilo-(1-2C)alquilo; o R^m y R^n pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

40

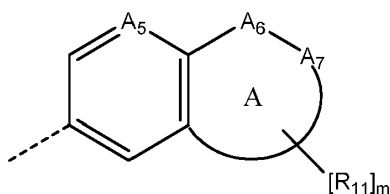
y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z^1 es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, NR^oR^p , (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^o y R^p se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

45

con la condición de que R_{10} es solo hidrógeno o t-butilo cuando al menos uno de A_{4a} y A_{4b} es N o CR_9 en el que R_9 es un sustituyente como se definió anteriormente distinto de hidrógeno;

o Q es un grupo de Fórmula III:

50



III

55

en donde

60

A_5 se selecciona de N o CR_5 , en donde R_5 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^qR^u , (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^q y R^u son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo y en donde cualquier grupo (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presente en un grupo sustituyente R_5 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^vR^w , o (1-3C)alcoxi, en donde R^v y R^w son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

65

Anillo A es:

un anillo fenilo fusionado;

un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros fusionado;

un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O; o

5 un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O;

A₆ se selecciona de N, O, S, S(O), S(O)₂, CR₆, C(R₆)₂, NR₆₀, en donde R₆ se selecciona de hidrógeno, oxo, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalcoxi o (1-2C)haloalquil y R₆₀ es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₆₁, -C(O)O-

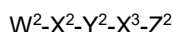
10 R₆₁, o -C(O)N(R₆₂)R₆₁, en donde R₆₁ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo y R₆₂ se selecciona de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

A₇ se selecciona de N, O, CR₇, S, S(O), S(O)₂, C(R₇)₂, NR₇₀, en donde R₇₀ es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₇₁, -

C(O)O-R₇₁, o -C(O)N(R₇₂)R₇₁, en donde R₇₁ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo y R₇₂ se selecciona de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

m es 0, 1 o 2;

15 R₇ y R₁₁ son cada uno independientemente halo, ciano, oxo, o un grupo



en donde

20 W² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^xR^y]_r- en el que r es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^x y R^y son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X² está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^z)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -

N(R^z)C(O)N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)-, o -N(R^z)SO₂, en donde R^z se selecciona de hidrógeno o metilo;

25 Y² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^{aa}R^{bb}]_s- en el que s es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^{aa} y R^{bb} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

30 X³ está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^{cc})-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -

N(R^{cc})C(O)N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})-, o -N(R^{cc})SO₂, en donde R^{cc} se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z² es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenoilo, (2-6C)alquinilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquenoilo, heteroarilo, o heterociclilo,

35 y en donde Z² es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquilo-(1-3C)alquilo, (1-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilo-

(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-(1-2C)alquilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee};

en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquilo-(1-2C)alquilo; o R^{dd} y R^{ee} pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

35 formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z² es

opcionalmente sustituido además por halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, NR^{ff}R^{gg}, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde

R^{ff} y R^{gg} se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

40 con la condición de que cuando R₇ es hidrógeno (es decir, cuando W², X², Y², y X³ están ausentes y Z² es hidrógeno) entonces el anillo A no es un anillo de dioxano fundido;

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se indicó anteriormente, R₁₀ es solo hidrógeno o t-butilo cuando al menos uno de A_{4a} y A_{4b} es N o CR₉ en el que

45 R₉ es un sustituyente como se define en la presente descripción distinto del hidrógeno (es decir R₉ se selecciona de halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^dR^e, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros;

en donde R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo; y en donde cualquier

(1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presente en un grupo

sustituyente R₉ es opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^fR^g o (1-3C)alcoxi, en donde R^f y R^g son cada

uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo).

50

Los sistemas de anillos fusionados del anillo A que se muestran en la Fórmula III están formados por dos átomos de

carbono del anillo fusionado adyacente, los átomos A₆ y A₇ y uno, dos o tres átomos del anillo adicionales que enlazan A₇

al anillo fusionado (dependiendo de si el anillo A es un anillo fusionado de 5, 6 o 7 miembros respectivamente). Para evitar

dudas, si m es 1 o 2, entonces cada grupo R₁₁ presente reside en el uno, dos o tres átomos del anillo adicionales que

55 están presentes en el Anillo A (es decir, no están presentes en los átomos A₆ y A₇).

Los compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, compuestos de la Fórmula I, o sales o solvatos

farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se indique lo contrario, cada uno de A₁, A₂, R₁, R₂,

60 R₄, Q, A_{4a}, A_{4b}, A_{4c}, R₁₀, A₅, anillo A, A₆, A₇, R₇, m y R₁₁ tiene cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente

o en cualquiera de los párrafos (1) a (42) a continuación:-

(1) A₁ es N;

(2) A₁ es CR₁;

(3) R₁ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo, metoxi, -CF₃ o -OCF₃;

(4) R₁ se selecciona de hidrógeno o fluoro;

65 (5) R₁ es hidrógeno;

(6) A₂ es N;

(7) A_2 es CR_2 ;

(8) R_2 se selecciona de hidrógeno, fluro, cloro, ciano, metilo, metoxi, $-CF_3$ o $-OCF_3$;

(9) R_2 se selecciona de hidrógeno o fluro;

(10) R_2 es hidrógeno;

5 (11) R_4 se selecciona de fluro, cloro, bromo, yodo, CF_3 , OCF_3 , ciano, NO_2 , (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, o un grupo de la Fórmula:

W-X-Y-Z

10 en donde

W está ausente o es (1-3C)alquilenos;

X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

Y está ausente o es un (1-3C)alquilenos;

Z es hidrógeno, (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

15 y en donde cualquier grupo alquilenos, alquilo o cicloalquilo presente en un grupo sustituyente R_4 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c , (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi, y en donde R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

20 (12) R_4 se selecciona de fluro, cloro, bromo, yodo, CF_3 , OCF_3 , ciano, NO_2 , (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, o un grupo de la Fórmula:

W-X-Y-Z

en donde

25 W está ausente o es (1-3C)alquilenos;

X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

Y está ausente o es un (1-2C)alquilenos;

Z es hidrógeno, (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

30 y en donde cualquier grupo alquilenos, alquilo o cicloalquilo presente en un grupo sustituyente R_4 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c , (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi, y en donde R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

(13) R_4 se selecciona de fluro, cloro, bromo, yodo, CF_3 , OCF_3 , ciano, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, o un grupo de la Fórmula:

35

W-X-Y-Z

en donde

40 W está ausente o es (1-2C)alquilenos;

X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

Y está ausente o es un (1-2C)alquilenos;

Z es hidrógeno, (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

45 y en donde cualquier grupo alquilenos, alquilo o cicloalquilo presente en un grupo sustituyente R_4 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c , (1-2C)alcoxi, o (1-2C)haloalquilo; y en donde R^b y R^c son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o metilo;

(14) R_4 se selecciona de fluro, cloro, bromo, CF_3 , OCF_3 , ciano, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, o un grupo de la Fórmula:

W-X-Y-Z

50 en donde

W está ausente o es metileno;

X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

Y está ausente o es metileno;

Z es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

55 y en donde cualquier grupo alquilenos o alquilo presente en un grupo sustituyente R_4 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c o (1-2C)alcoxi y en donde R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

(15) R_4 se selecciona de fluro, cloro, bromo, CF_3 , ciano, (1-2C)alquilo, o un grupo de la Fórmula:

60

W-X-Y-Z

en donde

W está ausente o es metileno;

X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

65 Y está ausente;

Z es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

y en donde cualquier grupo alquileo o alquilo presente en un grupo sustituyente R_4 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c o (1-2C)alcoxi y en donde R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

(16) R_4 se selecciona de fluoro, cloro o (1-2C)alquilo;

(17) R_4 se selecciona de fluoro, cloro o metilo;

(18) R_4 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, CF_3 , OCF_3 , ciano, NO_2 , (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, o un grupo de la Fórmula:

W-X-Y-Z

en donde

W está ausente o es (1-3C)alquileo;

X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

Y está ausente o es un (1-3C)alquileo;

Z es hidrógeno, (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

y en donde cualquier grupo alquileo, alquilo o cicloalquilo presente en un grupo sustituyente R_4 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c , (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi, y en donde R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

(19) R_4 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, CF_3 , OCF_3 , ciano, NO_2 , (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, o un grupo de la Fórmula:

W-X-Y-Z

en donde

W está ausente o es (1-2C)alquileo;

X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

Y está ausente o es un (1-2C)alquileo;

Z es hidrógeno, (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

y en donde cualquier grupo alquileo, alquilo o cicloalquilo presente en un grupo sustituyente R_4 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c , (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi y en donde R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

(20) R_4 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, CF_3 , OCF_3 , ciano, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, o un grupo de la Fórmula:

W-X-Y-Z

en donde

W está ausente o es (1-2C)alquileo;

X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

Y está ausente o es un (1-2C)alquileo;

Z es hidrógeno, (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

y en donde cualquier grupo alquileo, alquilo o cicloalquilo presente en un grupo sustituyente R_4 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c , (1-2C)alcoxi, o (1-2C)haloalquilo; y en donde R^b y R^c son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o metilo;

(21) R_4 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, CF_3 , OCF_3 , ciano, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, o un grupo de la Fórmula:

W-X-Y-Z

en donde

W está ausente o es metileno;

X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

Y está ausente o es metileno;

Z es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

y en donde cualquier grupo alquileo o alquilo presente en un grupo sustituyente R_4 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c o (1-2C)alcoxi, y en donde R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

(22) R_4 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, CF_3 , ciano, (1-2C)alquilo, o un grupo de la Fórmula:

W-X-Y-Z

en donde

W está ausente o es metileno;

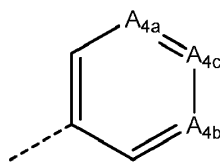
X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

Y está ausente;

Z es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

y en donde cualquier grupo alquileo o alquilo presente en un grupo sustituyente R_4 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c o (1-2C)alcoxi, y en donde R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

(23) Q se selecciona de un grupo de Fórmula II:



II

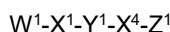
en donde

A_{4a} y A_{4b} son cada uno independientemente seleccionados de N o CR_9 , en donde R_9 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^dR^e , (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

y en donde cualquier (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presente en un grupo sustituyente R_9 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, hidroxilo, NR^fR^g o (1-3C)alcoxi, en donde R^f y R^g son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

A_{4c} es N o CR_{10} ;

R_{10} se selecciona de hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, hidroxilo o un grupo



en donde

W^1 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^hR^i]_p-$ en el que p es un número entero seleccionado de 1 o 2, y R^h y R^i son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

X^1 está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^j)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)-, o -N(R^j)SO₂- en donde R^j se selecciona de hidrógeno o metilo;

Y^1 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^kR^l]_q-$ en la que q es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^k y R^l son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

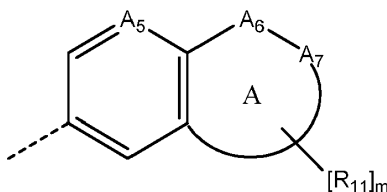
X^4 está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^j)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)-, o -N(R^j)SO₂- en donde R^j se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z^1 es (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

y en donde Z^1 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxilo, NR^mR^n , (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo-(1-2C)alquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilo-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-(1-2C)alquilo, C(O)NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, NR^mS(O)₂Rⁿ y S(O)₂NR^mRⁿ; en donde R^m y R^n son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-4C)alquilo; o R^m y R^n pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z^1 es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, hidroxilo, NR^oR^p , (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^o y R^p se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

o Q es un grupo de Fórmula III:



III

en donde

A_5 se selecciona de N o CR_5 , en donde R_5 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, NR^qR^u , (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^q y R^u son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

y en donde cualquier (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presente en un grupo sustituyente R_5 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^vR^w , o (1-3C)alcoxi, en donde R^v y R^w son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

El anillo A es:

un anillo fenilo fusionado;

un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros fusionado;

un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O; o

5 un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O;

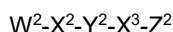
A_6 se selecciona de N, O, S, $S(O)_2$, CR_6 , $C(R_6)_2$, NR_{60} , en donde R_6 se selecciona de hidrógeno, oxo, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalcoxi o (1-2C)haloalquilo y R_{60} es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)- R_{61} , -C(O)O- R_{61} , o -C(O)N(R_{62}) R_{61} , en donde R_{61} se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo y R_{62} se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

10 A_7 se selecciona de N, O, CR_7 , S, $S(O)_2$, $C(R_7)_2$, NR_{70} , en donde R_{70} es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)- R_{71} , -C(O)O- R_{71} , o -C(O)N(R_{72}) R_{71} , en donde R_{71} se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo y R_{72} se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

m es 0, 1 o 2;

R_7 y R_{11} son cada uno independientemente halo, ciano, oxo, o un grupo

15



en donde

20 W^2 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^xR^y]_r-$ en el que r es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^x y R^y son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X^2 está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^z)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)-, o -N(R^z)SO₂, en donde R^z se selecciona de hidrógeno o metilo;

Y^2 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^{aa}R^{bb}]_s-$ en el que s es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^{aa} y R^{bb} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

25 X^3 está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^{cc})-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})-, o -N(R^{cc})SO₂, en donde R^{cc} se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z^2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenoilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo,

y en donde Z^2 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterociclioxi, heterociclilo-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-(1-2C)alquilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo; o R^{dd} y R^{ee} pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

30 y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z^2 es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, NR^{ff}R^{gg}, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^{ff} y R^{gg} se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(24) Q es un grupo de Fórmula II como se define en la presente descripción;

(25) A_{4a} y A_{4b} son cada uno independientemente seleccionados de N o CR₉, en donde R₉ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, NR^dR^e, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros;

40 en donde R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

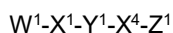
y en donde cualquier (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presentes en un grupo sustituyente R₉ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, hidroxilo, NR^fR^g o (1-3C)alcoxi, en donde R^f y R^g son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

45 (26) A_{4a} y A_{4b} son cada uno independientemente seleccionados de N o CR₉, en donde R₉ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, NR^dR^e, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(27) A_{4c} es N;

(28) A_{4c} es CR₁₀;

50 (29) R₁₀ se selecciona de hidrógeno, halo, amino, ciano, hidroxilo o un grupo



en donde

55 W^1 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^hR^i]_p-$ en el que p es un número entero seleccionado de 1 o 2, y R^h y Rⁱ son hidrógeno;

X^1 está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)-, o -N(R^j)SO₂- en donde R^j se selecciona de hidrógeno o metilo;

60 Y^1 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^kR^l]_q-$ en la que q es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^k y R^l son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

X^4 está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)-, o -N(R^j)SO₂- en donde R^j se selecciona de hidrógeno o metilo; y

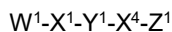
Z^1 es (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

65 y en donde Z^1 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxilo, NR^mRⁿ, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterociclioxi, heterociclilo-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi,

heteroaril-(1-2C)alquilo, C(O)NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, NR^mS(O)₂Rⁿ y S(O)₂NR^mRⁿ; en donde R^m y Rⁿ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-4C)alquilo; o R^m y Rⁿ pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z¹ es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, hidroxilo, NR^oR^p, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^o y R^p se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(30) R₁₀ se selecciona de hidrógeno, halo, amino, ciano, hidroxilo o un grupo



en donde

W¹ está ausente;

X¹ está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(Rⁱ)-, -N(Rⁱ)-C(O)-, -N(Rⁱ)-C(O)O-, -C(O)-N(Rⁱ)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(Rⁱ)-, o -N(Rⁱ)SO₂- en donde Rⁱ se selecciona de hidrógeno o metilo;

Y¹ está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^kR^l]_q- en la que q es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^k y R^l son hidrógeno;

X⁴ está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^j)-, -N(R^j)-C(O)-, -N(R^j)-C(O)O-, -C(O)-N(R^j)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^j)-, o -N(R^j)SO₂- en donde R^j se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z¹ es (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

y en donde Z¹ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, NR^mRⁿ, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterociclioxi, heterociclilo-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-(1-2C)alquilo, C(O)NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, NR^mS(O)₂Rⁿ y S(O)₂NR^mRⁿ; en donde R^m y Rⁿ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-4C)alquilo; o R^m y Rⁿ pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z¹ es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, hidroxilo, NR^oR^p, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^o y R^p se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(31) A_{4a} y A_{4b} are CR₉ y A_{4c} es CR₁₀, o uno o dos de A_{4a}, A_{4b} y A_{4c} son N y los otros son CR₉ (en el caso de A_{4a} y A_{4b}) o CR₁₀ (en el caso de A_{4c});

(32) A_{4a} y A_{4b} son CR₉ y A_{4c} es CR₁₀, o uno de A_{4a}, A_{4b} y A_{4c} es N y los otros son CR₉ (en el caso de A_{4a} y A_{4b}) o CR₁₀ (en el caso de A_{4c});

(33) A₅ se selecciona de N o CR₅, en donde R₅ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, NR^qR^u, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^q y R^u son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo; y en donde cualquier (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presentes en un grupo sustituyente R₅ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, hidroxilo, NR^vR^w, o (1-3C)alcoxi, en donde R^v y R^w son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

(34) A₅ se selecciona de N o CR₅, en donde R₅ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, NR^qR^u, (1-3C)alquilo, o (1-3C)alcoxi; en donde R^q y R^u son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo; y en donde cualquier grupo (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi presente en un grupo sustituyente R₅ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, hidroxilo, NR^vR^w, o (1-2C)alcoxi, en donde R^v y R^w son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(35) El anillo A es:

un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O; o

un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O;

(36) A₆ se selecciona de N, O, S, S(O)₂, CR₆, C(R₆)₂, NR₆₀.

donde R₆ se selecciona de hidrógeno, oxo, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalcoxi o (1-2C)haloalquilo; y

R₆₀ es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₆₁, -C(O)O-R₆₁, o -C(O)N(R₆₂)R₆₁, en donde R₆₁ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros y R₆₂ se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(37) A₆ se selecciona de N, O, S, S(O)₂, CR₆, C(R₆)₂, NR₆₀.

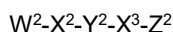
donde R₆ se selecciona de hidrógeno, oxo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalcoxi o (1-2C)haloalquilo; y

R₆₀ es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₆₁, -C(O)O-R₆₁, o -C(O)N(R₆₂)R₆₁, en donde R₆₁ se selecciona de hidrógeno o (1-6C)alquilo y R₆₂ se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(38) A₇ se selecciona de N, O, CR₇, S, S(O)₂, C(R₇)₂, NR₇₀, en donde R₇₀ es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₇₁, -C(O)O-R₇₁, o -C(O)N(R₇₂)R₇₁, en donde R₇₁ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros y R₇₂ se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

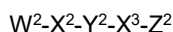
(39) A₇ se selecciona de N, O, CR₇, S, S(O)₂, C(R₇)₂, NR₇₀, en donde R₇₀ es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₇₁, -C(O)O-R₇₁, o -C(O)N(R₇₂)R₇₁, en donde R₇₁ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros y R₇₂ se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(40) R₇ se selecciona de halo, ciano, oxo, o un grupo



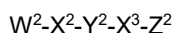
en donde

- 5 W^2 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^xR^y]_r-$ en el que r es un número entero seleccionado de 1, 2, o 3, y R^x y R^y son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;
- X^2 está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)-, o -N(R^z)SO₂, en donde R^z se selecciona de hidrógeno o metilo;
- 10 Y^2 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^{aa}R^{bb}]_s-$ en el que s es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^{aa} y R^{bb} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;
- X^3 está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})-, o -N(R^{cc})SO₂, en donde R^{cc} se selecciona de hidrógeno o metilo; y
- 15 Z^2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo, y en donde Z^2 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxilo, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C) cicloalquilo; o R^{dd} y R^{ee} pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;
- 20 y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z^2 es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, NR^{ff}R^{gg}, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^{ff} y R^{gg} se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;
- (41) R₇ se selecciona de halo, ciano, oxo, o un grupo



25 en donde

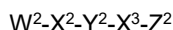
- W^2 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^xR^y]_r-$ en el que r es un número entero seleccionado de 1, 2, o 3, y R^x y R^y son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;
- X^2 está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)-, o -N(R^z)SO₂, en donde R^z se selecciona de hidrógeno o metilo;
- 30 Y^2 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^{aa}R^{bb}]_s-$ en el que s es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^{aa} y R^{bb} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;
- X^3 está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})-, o -N(R^{cc})SO₂, en donde R^{cc} se selecciona de hidrógeno o metilo; y
- 35 Z^2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros, y en donde Z^2 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxilo, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo; o R^{dd} y R^{ee} pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;
- 40 (42) m es 0 o 1;
- (43) m es 0;
- (44) m es 1;
- (45) m es 2;
- 45 (46) R₁₁ se selecciona de halo, ciano, oxo, o un grupo



en donde

- 50 W^2 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^xR^y]_r-$ en el que r es un número entero seleccionado de 1, 2, o 3, y R^x y R^y son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;
- X^2 está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)-, o -N(R^z)SO₂, en donde R^z se selecciona de hidrógeno o metilo;
- 55 Y^2 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^{aa}R^{bb}]_s-$ en el que s es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^{aa} y R^{bb} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;
- X^3 está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})-, o -N(R^{cc})SO₂, en donde R^{cc} se selecciona de hidrógeno o metilo; y
- 60 Z^2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo, y en donde Z^2 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxilo, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo; o R^{dd} y R^{ee} pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;
- 65 y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z^2 es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, NR^{ff}R^{gg}, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^{ff} y R^{gg} se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(47) R₁₁ se selecciona de halo, ciano, oxo, o un grupo



5 en donde

W² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^xR^y]_r- en el que r es un número entero seleccionado de 1, 2, o 3, y R^x y R^y son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X² está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)-, o -N(R^z)SO₂, en donde R^z se selecciona de hidrógeno o metilo;

10 Y² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^{aa}R^{bb}]_s- en el que s es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^{aa} y R^{bb} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X³ está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})-, o -N(R^{cc})SO₂, en donde R^{cc} se selecciona de hidrógeno o metilo; y

15 Z² es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros,

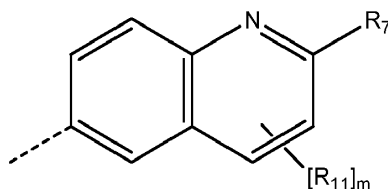
y en donde Z² es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo; o R^{dd} y R^{ee} pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

(48) Q es un grupo de Fórmula III como se define en la presente descripción;

(49) Q es un grupo de Fórmula III como se define en la presente descripción en el que anillo A es un heterociclo de 5 o 6 miembros fusionado o anillo que comprende un átomo de N;

(50) Q es un grupo de Fórmula:

25

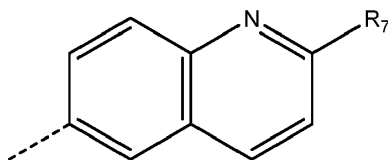


30

en donde R₇, R₁₁ y m cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente descripción.

(51) Q es un grupo de Fórmula:

35

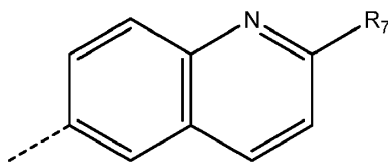


40

en donde R₇ tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente descripción.

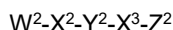
(52) Q es un grupo de Fórmula:

45



50

en donde R₇ es un grupo



55

en donde

W² es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^xR^y]_r- en el que r es 1, R^x es hidrógeno y R^y se selecciona de hidrógeno o metilo;

X² está ausente;

60 Y² está ausente;

X³ está ausente; y

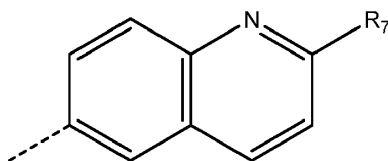
Z² es un heterociclilo enlazado al nitrógeno de 4, 5, 6 o 7 miembros que comprende opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional,

y en donde Z² es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-

65

6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo, (2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo; (53) Q es un grupo de Fórmula:

5



10

en donde R₇ es un grupo

W²-X²-Y²-X³-Z²

15

en donde

W² es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^xR^y]_r- en el que r es 1, R^x es hidrógeno y R^y se selecciona de hidrógeno o metilo;

X² está ausente;

20

Y² está ausente;

X³ está ausente; y

Z² es un heterociclilo enlazado al nitrógeno de 4, 5, 6 o 7 miembros que comprende opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional,

y en donde Z² está opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno adicional por metilo, etilo, propilo o ciclopropilmetilo y/o en un átomo de carbono por metilo, fluoro o cloro.

25

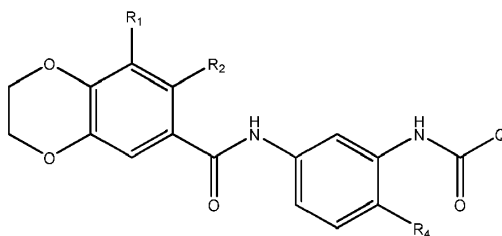
Convenientemente, A₁ y A₂ son CR₁ y CR₂ respectivamente, o A₁ es N y A₂ es CR₂.

Convenientemente, R₁ y R₂ se seleccionan de hidrógeno o halo (por ejemplo, fluoro). Más convenientemente, R₁ y R₂ se seleccionan de hidrógeno o fluoro. Lo más conveniente, R₁ y R₂ sone hidrógeno.

30

En una modalidad, A₁ y A₂ are CR₁ y CR₂ respectivamente. Tales compuestos tienen la Fórmula estructural IA que se muestra a continuación:

35



40

IA

45

en donde

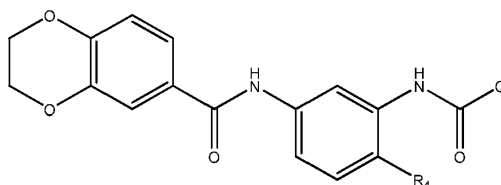
R₁, R₂, R₄ y Q cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente descripción.

Convenientemente, en los compuestos de Fórmula I o IA, R₁ y R₂ se seleccionan ambos de hidrógeno o uno de R₁ y R₂ es halo (especialmente fluoro) y el otro es hidrógeno. Lo más conveniente, ambos R₁ y R₂ son hidrógeno.

50

En una modalidad, A₁ y A₂ son ambos CH. Tales compuestos tienen la Fórmula estructural IB que se muestra a continuación:

55



60

IB

65

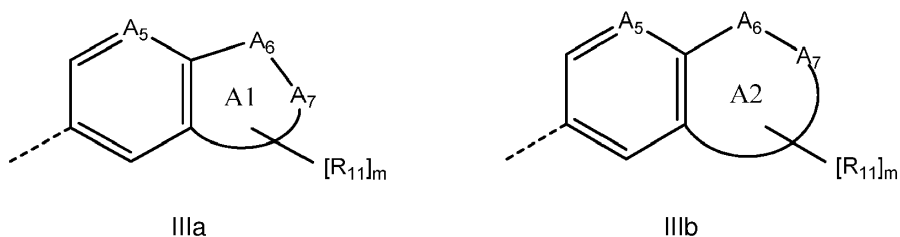
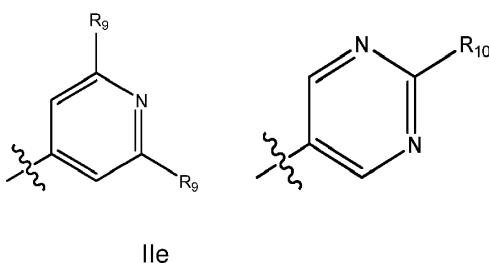
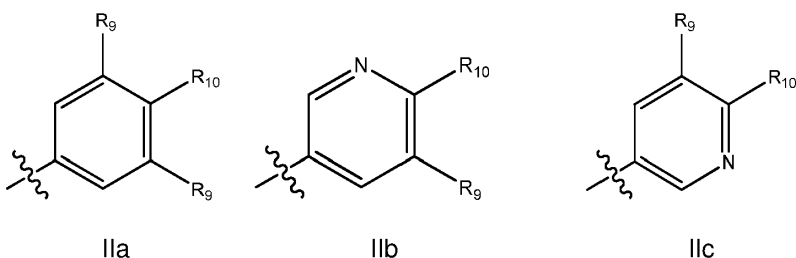
en donde

R₄ y Q cada uno tiene cualquiera de las definiciones expuestas en la presente descripción.

Convenientemente, en compuestos de Fórmula I, IA o IB, R₄ tiene alguna de las definiciones expuestas en los párrafos (11) a (22) anteriores. Lo más conveniente, R₄ es como se definió en uno de los párrafos (14), (15), (16) o (17) anteriores. En una modalidad particular, R₄ es metilo, fluoro o cloro.

5 Convenientemente, en compuestos de Fórmula I, IA o IB, Q es como se definió en uno de los párrafos (23) a (53) anterior. En una modalidad particular, Q es como se definió en uno de los párrafos (50), (51), (52) o (53) anterior.

En una modalidad de los compuestos de Fórmula I, IA o IB, Q tiene una de las Fórmulas estructurales IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa y IIIb mostradas a continuación:



40 en donde R₉, R₁₀, A₅, A₆, A₇, R₁₁ y m cada uno tiene una de las definiciones antes mencionadas;

anillo A1 es un anillo carbocíclico de 5 miembros fusionado, anillo heterocíclico de 5 miembros o anillo de heteroarilo de 5 miembros;

45 anillo A2 es un anillo carbocíclico de 6 o 7 miembros fusionados, anillo heterocíclico de 6 o 7 miembros o anillo heteroarilo de 6 miembros.

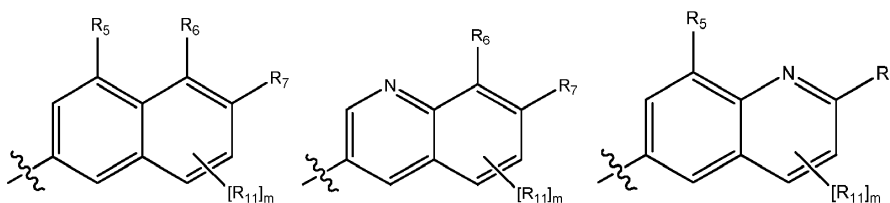
Convenientemente, en compuestos de Fórmula I, IA o IB, anillo A1 es un anillo heterocíclico de 5 miembros fusionado o anillo heteroarilo de 5 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S.

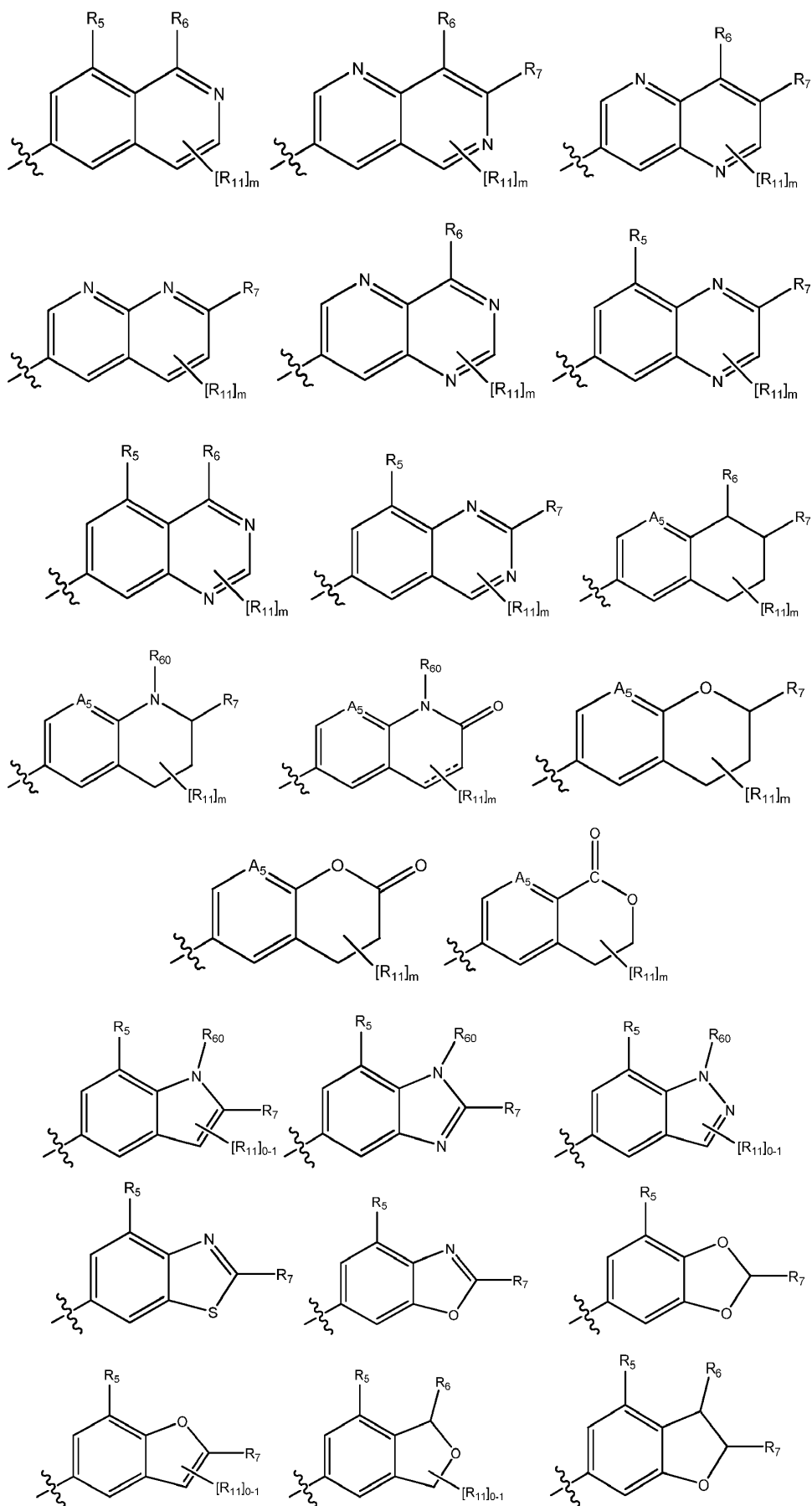
50 Convenientemente, en compuestos de Fórmula I, IA o IB, el anillo A2 es un heterociclo de 6 miembros fusionado o un heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S.

En una modalidad de los compuestos de Fórmula I, IA o IB, Q es un grupo de Fórmula estructural IIIa o IIIb como se demostró anteriormente.

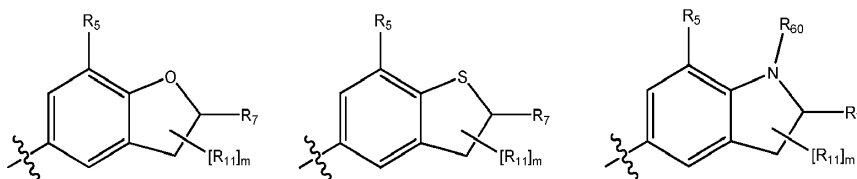
55 En una modalidad particular de los compuestos de Fórmula I, IA o IB, Q es un grupo de Fórmula estructural IIIb como se definió anteriormente.

En una modalidad de los compuestos de Fórmula I, IA o IB Q se selecciona de uno de los siguientes:

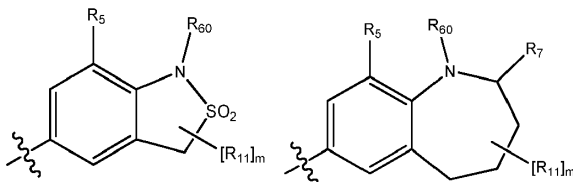




5



10

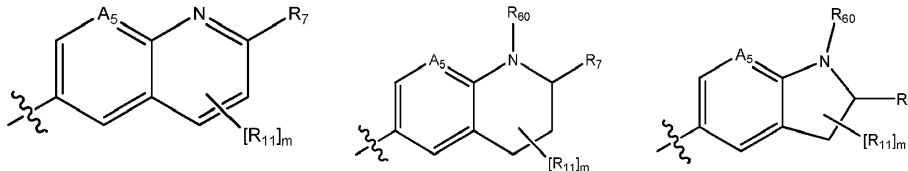


15

en donde A_5 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{60} , R_{11} y m cada uno tiene cualquiera de las definiciones de la presente descripción.

En una modalidad de los compuestos de Fórmula I, IA o IB, Q se selecciona de:

20

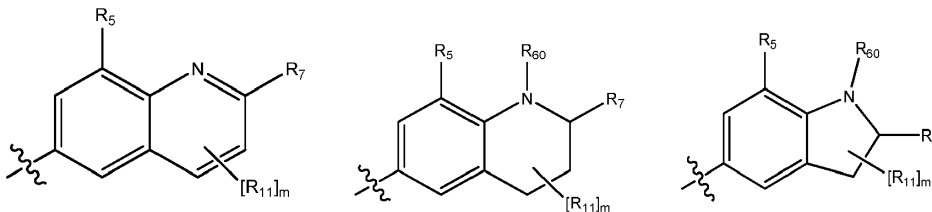


25

en donde A_5 , R_{60} , R_7 , R_{11} y m cada uno tiene cualquiera de las definiciones de la presente descripción.

En una modalidad de los compuestos de Fórmula I, IA o IB, Q se selecciona de:

30



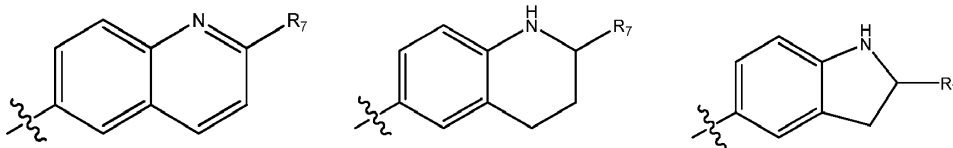
35

en donde R_5 , R_{60} , R_7 , R_{11} y m cada uno tiene cualquiera de las definiciones de la presente descripción.

40

En una modalidad particular de los compuestos de Fórmula I, IA o IB, Q se selecciona de:

45

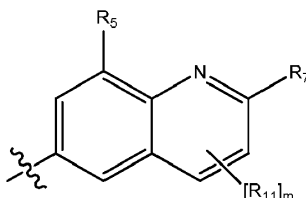


en donde R_7 tiene alguna de las definiciones expuestas anteriormente.

50

En una modalidad particular de los compuestos de Fórmula I, IA o IB, Q es:

55

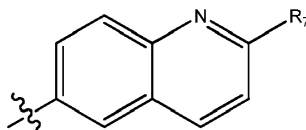


en donde R_5 , R_7 , R_{11} y m cada uno tiene cualquiera de las definiciones de la presente descripción.

60

En una modalidad particular de los compuestos de Fórmula I o IA, Q es:

65



en donde R₇ tiene alguna de las definiciones expuestas anteriormente.

Convenientemente, R₇ es como se definió en uno de los párrafos (50), (51), (52) o (53) anterior.

- 5 Los compuestos particulares de la presente invención incluyen cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos, y, en particular, cualquiera de los siguientes:
- N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)isoquinolina-7-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxamida;
- 10 N-(4-metil-3-(2-oxo-2H-cromeno-6-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(3-(3,4-dimetoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(3-(2,3-dihidrobencofuran-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-metilindolina-5-carboxamida;
 N-(4-metil-3-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
- 15 N-(5-(croman-6-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinazolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-metoxiquinolona-6-carboxamida;
 2-cloro-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)nicotinamida;
- 20 N-(4-metil-3-(2-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-metil-1H-indol-5-carboxamida;
 N-(3-(benzofuran-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(3-(benzo[b]tiofeno-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
- 25 N-(4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(4-metil-3-(4-(tiazol-5-ilmetoxi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 terc-butil 2-((6-((5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)oxi)etil)carbamato;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-metoxi-2-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxamida;
 6-((5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolina 1-óxido;
- 30 4-ciano-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)nicotinamida;
 N-(3-(4-metoxi-3-metilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(3-(4-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(3-(3-cloro-4-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
- 35 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metoxiquinolona-6-carboxamida;
 terc-butil 5-((5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)indolina-1-carboxilato;
 terc-butil 6-((5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-morfolinoquinolina-6-carboxamida;
- 40 N5-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-N2-metilpiridina-2,5-dicarboxamida;
 N-(4-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 terc-butil 3-((6-((5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)oxi)propil)carbamato;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinoxalina-6-carboxamida;
- 45 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-fenilnicotinamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-((3-yodofenil)amino)nicotinamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(3-(3-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(3-(4-bromo-3-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
- 50 N-(3-(4-metoxi-3,5-dimetilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)isoquinolina-6-carboxamida;
- 55 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolina-6-carboxamida;
- 60 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(dimetilamino)propoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida;
 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
- 65 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-morfolinopropoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida;

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-fluoropiperidin-1-il)etoksi)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinolina-6-carboxamida;
- 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolina-6-carboxamida;
- 2-(2-(azetid-1-il)etoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etoksi)quinolina-6-carboxamida;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(dimetilamino)etoksi)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoksi)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)quinolina-6-carboxamida;
- (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoksi)quinolina-6-carboxamida;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-morfolinoetoksi)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida formiato;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)propoksi)quinolina-6-carboxamida;
- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(dimetilamino)etil)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)quinolina-6-carboxamida;
- 2-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)oksi)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxi)quinolina-6-carboxamida;
- 30 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(metilamino)propoksi)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-etilquinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((N-metilpropionamido)metil)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)quinolina-6-carboxamida;
- 35 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-propionamidoetoksi)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-propionamidoetil)amino)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)indolina-5-carboxamida;
- 40 terc-butil ((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metil)(metil)carbamato;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((metilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
- 45 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamida;
- 2-(2-aminoetoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;
- 50 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida;
- N-(3-(4-idroksibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(fenilamino)nicotinamida;
- 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-metoksibenzod[tiazol-6-carboxamida;
- 55 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)isonicotinamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-morfolinoisonicotinamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxamida;
- N-(4-metil-3-(4-(tiazol-4-ilmetoksi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
- 60 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(etilamino)nicotinamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
- 6-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)nicotinamida;
- 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)isonicotinamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinamida;
- 65 N-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)benzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
- N-(4-metil-3-(6-metil-2-naftamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-(3-(dimetilamino)propilamino)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)quinolina-6-carboxamida;
N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;
10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;
2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-7-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)quinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-morfolinoetilamino)quinolina-6-carboxamida;
15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)nicotinamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)nicotinamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-((dimetilamino)metil)fenilamino)nicotinamida;
25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenilamino)nicotinamida;
N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
30 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(benzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
N-(5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepine-7-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-etilfenil)quinolina-6-carboxamida;
35 N-(4-metil-3-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-carboxamida;
N-(4-metil-3-(2-metilquinolina-6-carboxamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-8-fluoroquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metoximetil)quinolina-6-carboxamida;
40 N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
N-(2-ciano-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-idroxi)etil)quinolina-6-carboxamida;
45 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(isopropoximetil)quinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)metil)quinolina-6-carboxamida;
50 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)quinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)quinolina-3-carboxamida;
N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
55 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3-((2-metoxietil)amino)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(isobutoximetil)quinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-metoxietil)quinolina-6-carboxamida;
60 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
(R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)isoquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5-(2-idroxi)etil)quinolina-3-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolina-3-carboxamida;
65 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-8-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxamida;

- 5-allil-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-8-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinolina-6-carboxamida;
 ácido 3-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)(metil)amino)propanoico;
 5 terc-butil 4-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)oxi)butil)carbamato;
 N-(5-amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(5-amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-(metoximetil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-5-carboxamida
 2,2-dióxido;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida;
 2-(azetidín-1-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(piperazin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida;
 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 25 2-((4-(terc-butil)piperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-
 carboxamida;
 2-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-
 carboxamida;
 30 2-((4-(sec-butil)piperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-
 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-
 il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 2-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-
 carboxamida;
 35 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((3-metilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((3,3-dimetilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etil-1,4-diazepan-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamidal
 40 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
 45 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida;
 (rac)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 2-((4-(terc-butil)piperazin-1-il)metil)-N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-
 carboxamida;
 50 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(piperazin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida;
 2-((4-(sec-butil)piperazin-1-il)metil)-N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-
 carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 55 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 60 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida
 2-(azetidín-1-ilmetil)-N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((3-metilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((3,3-dimetilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 65 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;

2-(azetidín-1-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 5 N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 10 N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(piperidín-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-vinilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
 15 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida
 N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(1-(4-etilpiperazin-1-il)etil)quinolina-6-carboxamida;
 20 N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 2-(azetidín-1-ilmetil)-N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-isopropil-2-metilpiperazin-1-
 il)metil)quinolina-6-carboxamida
 25 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-isopropil-2-metilpiperazin-1-
 il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los distintos grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la presente invención se escogen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto no exceda 1000. Más usualmente, el peso molecular del compuesto será menor que 750, por ejemplo menor que 700, o menor que 650, o menor que 600, o menor que 550. Con mayor preferencia, el peso molecular es menor que 525 y, por ejemplo, es 500 o menor.

Las características adecuadas o preferidas de cualquier compuesto de la presente invención también pueden ser características adecuadas de cualquier otro aspecto.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes espejo entre sí se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes espejo no superponibles entre sí se denominan 'enantiómeros'. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R- y S- de Cahn y Prelog, o por la manera en la cual la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiros o levógiros (es decir, como (+) o (-)-isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla del mismo. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica".

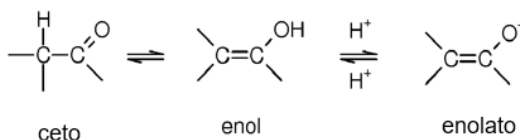
Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centro asimétricos; dichos compuestos pueden producirse por lo tanto como estereoisómeros individuales (R)- o (S)- o como mezclas de los mismos. A menos que se indique de cualquier otra forma, la descripción o mención de un compuesto particular en la descripción y reivindicaciones pretende incluir los enantiómeros individuales y mezclas, racémico o de cualquier otra forma, del mismo. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (ver discusión en Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ta edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la invención pueden tener centros geométricos isoméricos (isómeros E- y Z-). Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros y geométricos y mezclas de los mismos que poseen actividad inhibidora de HSF1.

La presente invención abarca además los compuestos de la invención como se definió en la presente descripción que comprenden uno o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; y O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas de este tipo que poseen actividad inhibidora de HSF1.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la invención pueden exhibir polimorfismo y que la invención abarca todas estas formas que poseen actividad inhibidora de HSF1.

Los compuestos de la invención pueden existir en varias formas tautoméricas diferentes y las referencias a los compuestos de la invención incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, donde un compuesto puede existir en una de las varias formas tautoméricas, y específicamente sólo uno se muestra o describe, todas las otras sin embargo, son abarcadas por los compuestos de la invención. Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen las formas ceto-, enol-, y enolato, como por ejemplo en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más abajo), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxime, tiocetona/enotiol, y nitro/aci-nitro.



Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Un profármaco puede usarse para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puede unir un grupo que modifica la propiedad. Ejemplos de profármacos incluyen derivados del mismo escindibles *in vivo* que puede formarse en un grupo carboxi o en un grupo hidroxilo en un compuesto de la invención y derivados del mismo escindibles *in-vivo* que puede formarse en un grupo carboxi o en un grupo amino en un compuesto de la invención.

Por consiguiente, la presente invención incluye los compuestos de la Fórmula I o IA como se define en la presente descripción cuando esté disponible por síntesis orgánica y cuando esté disponible dentro del cuerpo humano o animal por medio de la escisión de un profármaco del mismo. Por consiguiente, la presente invención incluye los compuestos de la Fórmula I que se producen por medios sintéticos orgánicos y además tales compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal a través del metabolismo de un compuesto precursor, es decir, un compuesto de la Fórmula I puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I o IA es uno que se basa en un juicio médico razonable como adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida.

Varias formas de profármacos se han descrito, por ejemplo, en los siguientes documentos:

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, págs. 309-396, editado por K. Widder, y otros (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", de H. Bundgaard págs. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, y otros, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, y otros, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volumen 14; y
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster escindible *in vivo* del mismo. Un éster escindible *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido parental. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para el carboxi incluyen C_{1-6} alquil ésteres tales como metilo, etilo y *tert*-butil, C_{1-6} alcoximetil ésteres tales como metoximetil ésteres, C_{1-6} alcanoiloximetil ésteres tales como pivaloiloximetil ésteres, 3-ftalidil ésteres, C_{3-8} cicloalquilcarboniloxi- C_{1-6} alquil ésteres tales como ciclopentilcarboniloximetil y 1-ciclohexilcarboniloxietil ésteres, 2-oxo-1,3-dioxolenilmetil ésteres tales como 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetil ésteres y C_{1-6} alcoxycarboniloxi- C_{1-6} alquil ésteres tales como metoxicarboniloximetil y 1-metoxicarboniloxietil ésteres.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I que posee un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter escindible *in vivo* del mismo. Un éster o éter escindible *in vivo* de un compuesto de la Fórmula

I que contienen un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxilo parental. Los grupos formadores del mismo farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos). Otros grupos formadores del mismo farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos C_{1-10} alcanoilo tales como acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos, grupos C_{1-10} alcoxicarbonilo tales como grupos etoxicarbonilo, N,N -(C_{1-6})₂carbamoilo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N -alquilaminometilo, N,N -dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(C_{1-4} alquil)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloioximetilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida escindible *in vivo* del mismo, por ejemplo, una amida formada con una amina tal como amoniaco, una C_{1-4} alquilamina tal como metilamina, una (C_{1-4} alquil)₂ amina tal como dimetilamina, N -etil- N -metilamina o dietilamina, una C_{1-4} alcoxi- C_{2-4} alquilamina tal como 2-metoxietilamina, una fenil- C_{1-4} alquilamina tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de los mismos.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I que posee un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida escindible *in vivo* del mismo. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo una amida formada con grupos C_{1-10} alcanoilo tal como un acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y grupos fenilacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N -alquilaminometilo, N,N -dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(C_{1-4} alquil)piperazin-1-ilmetilo.

Los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I puede ser ejercido en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la Fórmula I. Como se indicó anteriormente, los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I también se pueden ejercer por medio del metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

Además, se apreciará que los compuestos de Fórmula I también pueden unirse covalentemente (en cualquier posición adecuada) a otros grupos tales como, por ejemplo, restos solubilizantes (por ejemplo, polímeros de PEG), restos que les permiten unirse a un soporte sólido (como, por ejemplo, restos que contienen biotina) y ligandos dirigidos (como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos).

35 Síntesis

En la descripción de los métodos sintéticos descritos en la presente descripción debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del solvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, pueden ser seleccionadas por un experto en la técnica.

Una persona con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas.

Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en conjunto con las siguientes variantes de proceso representativas y dentro de los Ejemplos adjuntos. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de las habilidades ordinarias de un químico orgánico.

Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos a continuación, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos de sustituyentes para evitar su reacción indeseada. El químico experto apreciará cuando se requiera tal protección, y cómo tales grupos protectores pueden ser puestos en su lugar, y después eliminados.

Para los ejemplos de grupos protectores ver uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto, según corresponda para la eliminación del grupo protector en cuestión, dichos métodos se seleccionan para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de los grupos en otros lugares la molécula.

Por lo tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger al grupo en algunas de las reacciones mencionadas en este documento.

A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por

ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcocarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo acil tal como un grupo *terc*-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

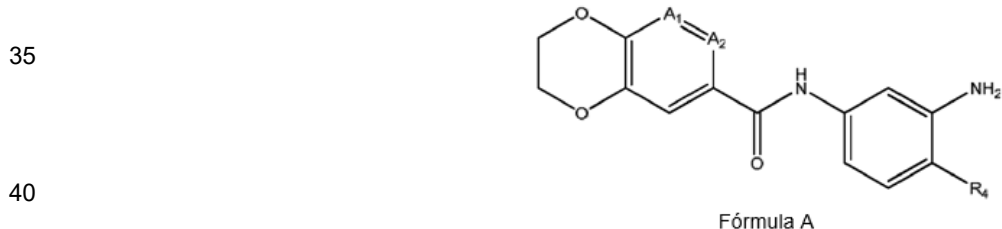
Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxí es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente variarán con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, hidróxido de sodio o amoníaco. Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrógenoación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo, un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Las resinas también se pueden usar como grupo protector.

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando técnicas sintéticas que se conocen en la técnica (como se ilustra en los ejemplos adjuntos).

En la presente descripción se describe un método para sintetizar un compuesto de la Fórmula I como se define en la presente o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el método comprende:



en donde A_1 , A_2 , y R_4 cada uno tiene uno de los significados como se definió en la presente descripción antes; con un compuesto de la Fórmula B:



en donde Q es como se define en la presente descripción; y

b) opcionalmente después de esto, si fuera necesario:

- i) eliminar cualquier grupo protector presente;
- ii) convertir el compuesto de Fórmula I en otro compuesto de Fórmula I; y/o
- iii) formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Convenientemente, la reacción de acoplamiento entre la Fórmula A y la Fórmula B tiene lugar en presencia de un solvente adecuado. Se puede usar cualquier solvente o mezcla de solventes adecuados para esta reacción. Una persona experta en la técnica sabrá cómo seleccionar los solventes adecuados o mezclas de solventes para usar en estas reacciones. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen DMA, 1,4-dioxano, DMF y tolueno.

Una persona experta en la técnica podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción también puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo, de 2 horas a 7 días, o más adecuadamente de 2 a 10 horas. Si se desea, la mezcla de reacción puede calentarse ya sea convencionalmente o usando irradiación de microondas.

Convenientemente, la reacción de acoplamiento entre la Fórmula A y la fórmula B tiene lugar en presencia de un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606-631. Un ejemplo de un agente de acoplamiento adecuado es HATU.

5 El compuesto de la Fórmula A puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y adecuadamente por los procesos descritos en la presente descripción con referencia a los ejemplos.

El compuesto de la Fórmula B puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y adecuadamente por los procesos descritos en la presente descripción con referencia a los ejemplos.

10

En la etapa (b) de los procesos anteriores, si está presente un grupo protector adecuado, pueden emplearse condiciones de desprotección adicionales. Los grupos protectores adecuados incluyen terc-butoxicarbonato y dimetilacetal. Las condiciones típicas comprenden un ácido adecuado en un solvente adecuado tal como ácido trifluoroacético en DCM o THF.

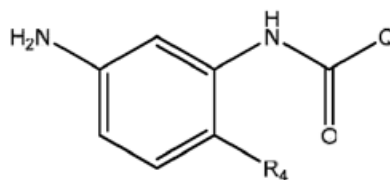
15

Un compuesto racémico de Fórmula 1 puede separarse usando cromatografía de separación quiral adecuada para proporcionar los enantiómeros deseados.

20

En la presente también se describe un método para sintetizar un compuesto de la Fórmula II, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el método comprende:

a) reaccionar un compuesto de la Fórmula C:

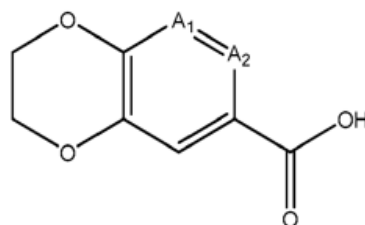


25

Fórmula C

30

en donde Q y R₄ cada uno tiene uno de los significados como se definió en la presente descripción antes; con un compuesto de Fórmula D:



35

Fórmula D

40

45 en donde A₁ y A₂ son como se definió en la presente descripción antes; y

b) opcionalmente después de esto, si fuera necesario:

i) eliminar cualquier grupo protector presente;

ii) convertir el compuesto de la Fórmula II en otro compuesto de la Fórmula II; y/o

iii) formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

Convenientemente, las condiciones de reacción para el acoplamiento entre el compuesto C y el compuesto D son como se definió anteriormente para el acoplamiento entre compuestos A y B.

55

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula II obtenible por / obtenido mediante / o directamente obtenido por uno cualquiera de los procesos definidos o ejemplificados en la presente descripción.

Actividad biológica

60

Los siguientes ensayos biológicos se pueden usar para medir los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención.

Ensayo Arrayscan

65

Células U2OS (1500 por pocillo) se colocaron en placas en 40 μL de medio DMEM (que contiene 10 % suero fetal de ternera y 2 mM Glutamax T-1) en placas costar de 384 pocillos y se mantienen toda la noche a 37 °C y 5 % de CO₂ hasta que se adhieren.

Las células se dosificaron con compuesto diluido en DMSO (se agregaron 120 nL a cada pocillo para dar concentraciones de compuesto de 0,0313-30 μM) y se incubaron a 37 °C y 5 % de CO_2 . Después de 1 h de tratamiento con el compuesto, a todos los pocillos, excepto a los pocillos min, se les administró 17-AAG diluido en DMSO (se agregaron 10 nL a cada pocillo para obtener una concentración final de 250 nM) y las placas se incubaron toda la noche a 37 °C y 5 % de CO_2 . Al día siguiente, las células se fijaron mediante la adición de 20 μL /pocillo de formaldehído al 12 % con 1:1700 Hoechst en PBS durante 10 minutos a temperatura ambiente. El fijador se decantó y los pocillos se lavaron una vez con 50 μL de solución salina tamponada con fosfato (PBS). La PBS se aspiró posteriormente y las células se permeabilizaron mediante la adición de 20 μL /pocillo de PBS 0,3 % Triton X-100 durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después, los pocillos se lavaron con 80 μL de PBS antes de la adición de 20 μL de anticuerpos primarios y secundarios combinados diluidos en PBS (sondas moleculares 1:10 000 anti-Hsp72 de ratón # SPA-810 adquirido de Stressgen y 1:3000 Alexa Fluor 488 cabra anti-IgG de ratón (H+L) # A-11001), durante 2 horas a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron después con 50 μL de PBS. Finalmente, se agregaron 50 μL de PBS a cada pocillo y las placas se sellaron listas para analizar. El análisis se llevó a cabo usando un instrumento Cellomics Arrayscan VTI y el algoritmo de análisis compartimental Cellomics Arrayscan para medir los niveles celulares de HSP72. Los resultados se informan como valores de IC_{50} para la inhibición de los niveles de HSP72 y son promedios de al menos 2 mediciones independientes.

Ensayo ELISA basado en células (Cellisa)

Células U2OS (5-8x10⁴células/mL) o células SK-OV-3 (5-8x10⁴células/mL) se sembraron en placas de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C por 48 h. Los compuestos se agregaron después en un rango de concentraciones y se incubaron durante 1 h antes de la adición de 17-AAG (250 nM). Las células se incubaron por 18 h. El medio se retiró, se lavó 2x con PBS y después las células se fijaron con una solución fijadora (4 % de paraformaldehído, 0,3 % de TritonX-100 en PBS) durante 30 minutos a 4 °C. Las placas se lavaron después 2x con PBS antes de bloquearlas con 5 % de leche durante 30 min a 37 °C. Después de lavar las placas 4x con 0,1 % de Tween-20/agua desionizada, se añadió el anticuerpo HSP72 (SPA-810, Enzo Life) durante 1,5 h a 37 °C. Después de 4x lavados, las placas se incubaron con anticuerpo anti-ratón marcado con europio (0,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$) en tampón de ensayo Delfia (Perkin Elmer) durante 1 h a 37 °C. Después de lavar las placas, se añadió la solución de mejora Delfia, se agitó durante 10 minutos antes de leer en el lector de placas Envision (Perkin-Elmer) con excitación a 340 nm y emisión a 615 nm. Las placas se lavaron de nuevo antes de la determinación de proteínas usando el ensayo de ácido bicinconínico (ensayo BCA, Pierce Biotechnology). Los recuentos de europio se normalizaron para la cantidad de proteína en cada pocillo. Después se calculó el valor de concentración inhibitoria del 50 % del compuesto.

Ensayo Titre Blue

El ensayo de viabilidad celular CellTiter-Blue (Promega, EE. UU.) proporciona un método fluorométrico homogéneo para estimar el número de células viables. Este usa el colorante indicador azul oscuro resazurina para medir la capacidad metabólica de las células, que es un indicador de la viabilidad celular. Las células viables son capaces de reducir la resazurina a resorufina (rosa), que es altamente fluorescente. En resumen, U2OS o SK-OV-3 (6x10³ células/mL) se sembraron en placas de 384 pocillos y se incubaron durante 24 h. Los compuestos (en un intervalo de concentraciones) se agregaron usando el manipulador de líquidos ECHO 550 (Labcyte, EE. UU.) y luego se dejaron a 37 °C durante 96 h. El reactivo de titulación azul se añadió a cada pocillo y se dejó a 37 °C durante 3-4 h. La fluorescencia se midió con el uso de la máquina Envision (Perkin Elmer, Reino Unido)

En general, la actividad que poseen los compuestos de la Fórmula I, puede demostrarse en los ensayos Arrayscan y Cellisa por un valor IC_{50} de menos de 15 μM . Convenientemente, los compuestos tienen un valor IC_{50} de menos de 10 μM en estos ensayos, más adecuadamente menos de 5 μM , incluso más adecuadamente menos de 2 μM y más adecuadamente menos de 1 μM . Los compuestos preferidos de la invención tienen un valor IC_{50} de menos de 500 nM en los ensayos de Arrayscan y Cellulisa.

Las actividades de los compuestos de la invención en el ensayo anterior se muestran en la sección de ejemplos adjunta.

Composiciones Farmacéuticas

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción anteriormente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para su uso oral (por ejemplo, como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes y elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocido en la técnica. Así, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes o conservantes.

5 Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para uso en terapia de enfermedad proliferativa es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano los síntomas de infección, para retrasar la progresión de la infección, o para reducir el riesgo de empeorar en pacientes con síntomas de infección.

10 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más adecuadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la
15 composición total.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de
20 administración, de acuerdo con principios bien conocidos de la medicina.

Cuando se usa un compuesto de la invención con fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dado si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee la ruta parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa o intraperitoneal, una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0,1 mg/kg a 30 mg/kg
25 de peso corporal se usará generalmente. Similarmente, para la administración por inhalación, una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal se usará. La administración oral también puede ser adecuada, particularmente en forma de tabletas. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

30 Aplicaciones y usos terapéuticos

Los compuestos de la presente invención funcionan como inhibidores de la actividad de HSF1. Por consiguiente, los compuestos de la invención son agentes potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad de HSF1.
35

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción para uso en terapia.

En la presente descripción se describe un método para inhibir la actividad de HSF1 en una célula, el método comprende administrar a dicha célula el compuesto de Fórmula I como se define en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
40

En la presente descripción se describe un método para inhibir HSF1 *in vitro* o *in vivo*, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente descripción.
45

En la presente descripción se describe un método para inhibir la actividad de HSF1 en un sujeto humano o animal que necesite tal inhibición, el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
50

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la actividad HSF1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la actividad HSF1.
55

En la presente descripción se describe un método para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto humano o animal, el método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
60

La actividad de HSF1 se ha implicado en varias enfermedades, incluyendo el cáncer y las enfermedades autoinmunes y virales.
65

- La amplia actividad de HSF1 y el papel que desempeña en muchos estados patológicos se analiza en la literatura científica, ver por ejemplo:
 Evans, C. G.; Chang, L.; Gestwicki, J. E., Heat Shock Protein 70 (Hsp70) as an Emerging Drug Target. J Med Chem 2010, 53 (12), 4585-4602;
- 5 Calderwood, S. K.; Khaleque, M. A.; Sawyer, D. B.; Ciocca, D. R., Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. Trends Biochem Sci 2006, 31 (3), 164-172;
- Dai, C.; Whitesell, L.; Rogers, A. B.; Lindquist, S., Heat shock factor 1 is a powerful multifaceted modifier of carcinogenesis. Cell 2007, 130 (6), 1005-1018;
- 10 Whitesell, L.; Lindquist, S., Inhibiting the transcription factor HSF1 as an anticancer strategy. Expert Opin Ther Tar 2009, 13 (4), 469-478; y
- Powers, M. V.; Workman, P., Inhibitors of the heat shock response: Biology and pharmacology. Febs Lett 2007, 581 (19), 3758-3769.
- 15 HSF1 y otras proteínas de choque térmico (cuya expresión aumenta por HSF1) se sobreexpresan en, o han sido implicadas de otro modo en, cánceres de mama, endometrio, fibrosarcoma, gástrico, riñón, hígado, linfoma, neuroectodérmico, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, próstata, piel, células escamosas y testiculares, leucemia (por ejemplo, leucemia promielocítica), cáncer de cabeza y cuello y enfermedad de Hodgkin.
- 20 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
- 25 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
- 30 El término "trastorno proliferativo" se usa indistintamente en la presente descripción y pertenece a una proliferación celular no deseada o no controlada de células excesivas o anormales que no es deseable, como el crecimiento neoplásico o hiperplásico, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Ejemplos de afecciones proliferativas incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular pre-maligna y maligna, que incluye, entre otros, neoplasias y tumores malignos, cánceres, leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de los tejidos conectivos) y aterosclerosis. Cualquier tipo de célula puede ser tratada, incluyendo pero sin limitarse a, pulmón, colon, mama, ovario, póstata, hígado, cerebro y piel.
- 35 Los efectos antiproliferativos de los compuestos de la presente invención tienen una aplicación particular en el tratamiento de cánceres humanos en virtud de sus propiedades inhibitorias de HSF1.
- 40 El efecto anticancerígeno puede surgir a través de uno o más mecanismos, que incluyen, pero no se limitan a, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la diseminación de un tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la diseminación de las células tumorales a las estructuras normales vecinas), o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada).
- 45 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica como se definió en la presente para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 50 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del cáncer.
- 55 En la presente descripción se describe un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción.
- 60 En la presente descripción se describe un método de tratamiento del cuerpo humano o animal, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.
- Rutas de administración
- 65 Los compuestos de la invención o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo puede administrarse a un sujeto mediante cualquier ruta conveniente de administración, ya sea sistémica/ periférica o tópica (es decir, un sitio de la acción deseada).
- Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, por ejemplo, un parche, yeso, etc.); transmucosa (que incluye, por ejemplo, un parche, yeso, etc.); intranasal

(por ejemplo, por pulverización nasal); ocular (por ejemplo, gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

Terapias de combinación

El tratamiento antiproliferativo definido aquí anteriormente puede aplicarse como una terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional, radioterapia o terapia con un agente quimioterapéutico o un agente dirigido molecularmente. Dicha terapia adicional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:-

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de éstos, como se usa en oncología médica, tales como los agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epidodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifen, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamia, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestogenas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasteride;

(iii) agentes anti-invasión [por ejemplo inhibidores de la familia c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud internacional de patente WO 01/94341), *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606) e inhibidores de la metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno tipo uroquinasa o anticuerpos contra la Heparanasa];

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier anticuerpo del factor de crecimiento o receptor del factor de crecimiento descrito por Stern y otros, Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, páginas 11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tal como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 tal como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tal como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de señalización Ras/Raf tal como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasas, inhibidores c-kit, inhibidores de abl quinasa, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de Plt3 quinasa, inhibidores de CSF-1R quinasa, inhibidores del receptor (factor de crecimiento tipo insulina) IGF; inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 AND AX39459) e inhibidores de quinasa dependiente de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

(v) Agentes antiangiogénicos, como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab (Avastin™) y por ejemplo, un inhibidor de tirosina quinasa del receptor VEGF tales como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 con WO 00/47212), compuestos tales como los descritos en las solicitudes internacionales de patente WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856y WO 98/13354 y compuestos que funcionen por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angioestatina)];

(vi) agentes de daño vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo, zibotentan (ZD4054) o atrasentan;

(viii) inhibidores de HSP90 (por ejemplo, geldanamicina, radicicol o 17-N-Alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG));

(ix) terapias antisentido, por ejemplo, las que están dirigidas a los objetivos mencionados anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(x) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1, BRCA2, o GDEPT aberrantes (terapia con profármacos de enzimas dirigido a los genes) enfoques como los

que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y (xi) enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunes transfectadas, como las células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Se anticipó que los inhibidores de HSF1 de la presente invención son particularmente adecuados para la terapia de combinación con agentes antitumorales que inhiben HSP90 (por ejemplo, geldanamicina, radicicol o 17-N-Alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG)).

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante dosificación simultánea, separada o secuencial de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, un cáncer que involucra un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción anteriormente o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente anti tumoral.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer que involucra un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción anteriormente o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en (i) - (xi) arriba.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (i) - (xi) en la presente descripción anteriormente.

En la presente descripción, donde se usa el término "combinación" debe entenderse que se refiere a una administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración separada. En un aspecto adicional de la invención "combinación" se refiere a una administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en administrar el segundo componente no debe ser tal que pierda los efectos beneficiosos de la combinación.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno enumerado en (i) - (xi) aquí anteriormente, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención puede usarse para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones mediadas por HSF1, como las enfermedades autoinmunes y virales. En el caso de enfermedades autoinmunes, los compuestos de la invención puede combinarse con otros agentes para el tratamiento de afecciones autoinmunes, por ejemplo, esteroides y otros agentes inmunosupresores. En el caso de enfermedades virales, los compuestos de la invención pueden administrarse con uno o más agentes antivirales adicionales.

50 EJEMPLOS

Preparación del Compuesto 1, N-(4-metil-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Cloruro de oxalilo (1,40 mL, 16,6 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de ácido 1,4-benzodioxano-6-carboxílico (2,486 g, 13,80 mmol) y DMF (0,027 mL, 0,34 mmol) en DCM seco (34 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3,5 h, y después se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se concentró de nuevo. Este residuo se disolvió en DCM seco (12 mL) y se añadió en forma de gotas a una solución de 4-metil-3-nitroanilina (2,100 g, 13,80 mmol) y piridina (2,23 mL, 27,6 mmol) en DCM seco (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h y después se concentró. El sólido resultante se suspendió en MeOH, se diluyó con agua y después se aisló por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (4,24 g, 98 %) como un sólido de color canela pálido. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10,39 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,34-4,29 (m, 4H), 2,49 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5$ (M + H)⁺, 315,0976; encontrado 315,0982.

65 Preparación del Compuesto 2, N-(3-amino-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Paladio (10 % sobre carbón activado 0,567 g) se añadió a una suspensión del Compuesto 1 (4,237 g, 13,48 mmol) en etanol (90 mL) y acetato de etilo (90 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (1 atm) a 28 °C toda la noche, se filtró a través de celita con EtOAc y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,803 g, 99 %) como un sólido amorfo amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,32 - 4,26 (m, 4H), 2,01 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₁₇N₂O₃ (M + H)⁺, 285,1234; encontrado 285,1233.

Ejemplo 1, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida

2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 3,34 g, 8,79 mmol) se añadió a una solución de ácido 6-quinolinacarboxílico (1,34 g, 7,74 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIEA, 2,76 mL, 15,8 mmol) en DMF seca (40 mL). La mezcla de reacción se agitó por 6 min, antes de añadir el Compuesto 2 (2,00 g, 7,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (3,09 g, 100 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,02 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₆H₂₂N₃O₄ (M + H)⁺, 440,1605; encontrado 440,1598.

Ejemplos 2 a 48

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el

Ejemplo 1, sustituyendo el ácido carboxílico adecuado por el ácido 6-quinolinacarboxílico:

Ejemplo 2, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)isoquinolina-7-carboxamida

Ejemplo 3, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 4, N-(4-metil-3-(2-oxo-2H-cromeno-6-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 5, N-(3-(3,4-dimetoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 6, N-(3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 7, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-metilindolina-5-carboxamida

Ejemplo 8, N-(4-metil-3-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 9, N-(3-(croman-6-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 10, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinazolina-6-carboxamida

Ejemplo 11, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-metoxiquinolona-6-carboxamida

Ejemplo 12, 2-cloro-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 13, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)nicotinamida

Ejemplo 14, N-(4-metil-3-(2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 15, N-(3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 16, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-metil-1H-indol-5-carboxamida

Ejemplo 17, N-(3-(benzofuran-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 18, N-(3-(benzo[b]tiofeno-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 19, N-(4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 20, N-(4-metil-3-(4-(tiazol-5-ilmetoxi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 21, terc-butil 2-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)oxi)etil)carbamato

Ejemplo 22, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-metoxi-2-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 23, 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolina-1-óxido

Ejemplo 24, 4-ciano-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 25, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)nicotinamida

Ejemplo 26, N-(3-(4-metoxi-3-metilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 27, N-(3-(4-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 28, N-(3-(3-cloro-4-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 29, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metoxiquinolona-6-carboxamida

Ejemplo 30, terc-butil 5-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)indolina-1-carboxilato

Ejemplo 31, terc-butil 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

Ejemplo 32, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-morfolinoquinolina-6-carboxamida

Ejemplo 33, N5-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-N2-metilpiridina-2,5-dicarboxamida

Ejemplo 34, N-(4-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 35, terc-butil 3-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)oxi)propil)carbamato

Ejemplo 36, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinoxalina-6-carboxamida

Ejemplo 37, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-fenilnicotinamida

ES 2 730 705 T3

- Ejemplo 38, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-((3-yodofenil)amino)nicotinamida
 Ejemplo 39, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida
 Ejemplo 40, N-(3-(3-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida
 Ejemplo 41, N-(3-(4-bromo-3-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida
 Ejemplo 42, N-(3-(4-metoxi-3,5-dimetilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida
 Ejemplo 43, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida
 Ejemplo 44, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida
 Ejemplo 45, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida
 Ejemplo 46, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)isoquinolina-6-carboxamida
 Ejemplo 47, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-3-carboxamida
 Ejemplo 48, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxamida

Tabla A

	1H NMR	Espect. de masas
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		
	Ejemplo 2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). Encontrado [M+H] ⁺ = 440,1604 C26H22N3O4 requiere 440,1605
	Ejemplo 3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,60-4,56 (m, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). Encontrado [M+H] ⁺ = 514,1969 C29H28N3O6 requiere 514,1973
	Ejemplo 4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 3H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,31 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). Encontrado [M+H] ⁺ = 457,1395 C26H21N2O6 requiere 457,1394
	Ejemplo	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). Encontrado [M+H] ⁺ = 449,1707 C25H25N2O6 requiere 449,1707
	Ejemplo 6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,30 (m, 4H), 3,25 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H). Encontrado [M+H] ⁺ = 431,1586 C25H23N2O5 requiere 431,1602
	Ejemplo 7	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,40 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). Encontrado [M+H] ⁺ = 444,1920 C26H26N3O4 requiere 444,1918
	Ejemplo 8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). Encontrado [M+H] ⁺ = 445,1396 C25H21N2O6 requiere 445,1394
	Ejemplo 9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 4H), 4,23 - 4,17 (m, 2H), 2,82 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 2H). Encontrado [M+H] ⁺ = 445,1753 C26H25N2O5 requiere 445,1758

ES 2 730 705 T3

Ejemplo 10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 441,1553 C25H21N4O4 requiere 441,1557
Ejemplo 11	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,87 - 8,82 (m, 2H), 8,28 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 4,12 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 470,1699 C27H24N3O5 requiere 470,1710
Ejemplo 12	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 474,1181 C26H21 ³⁵ CIN3O4 requiere 474,1215
Ejemplo 13	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80-7,79 (m., 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,33-4,28 (m., 4H), 2,20 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 503,1380 C26H23N4O5S requiere 503,1384
Ejemplo 14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06-4,98 (m, 1H), 4,33-4,28(m, 4H), 3,39 (dd, J = 15,8, 8,9 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 15,8, 7,4 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,2 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 445,1757 C26H25N2O5 requiere 445,1758
Ejemplo 15	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,08 (s, 4H), 4,33 - 4,28 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 431,1600 C22H23N2O5 requiere 431,1602
Ejemplo 16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 442,17556 C26H24N3O4 requiere 442,1761
Ejemplo 17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,28 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 429,1435 C25H21N2O5 requiere 429,1445
Ejemplo 18	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5,5, 0,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 445,1214 C25H21N2O4S requiere 445,1216

ES 2 730 705 T3

Ejemplo 19	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,60 (ddd, <i>J</i> = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,18 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 496,1867 C29H26N4O5 requiere 496,1867
Ejemplo 20	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 502,1429 C27H24N3O5S requiere 502,1431
Ejemplo 21	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,45 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 4,33 - 4,28 (m, 2H), 3,39 (ap q, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).	Encontrado [M+H] ⁺ = C33H35N4O7 requiere 599,2500
Ejemplo 22	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 554,2064 C30H30N3O7 requiere 554,2078
Ejemplo 23	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,28 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,69 (dd, <i>J</i> = 6,1, 1,0 Hz, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, <i>J</i> = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 456,1553 C26H25N3O5 requiere 456,1554
Ejemplo 24	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,49 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,24 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m 4H), 2,25 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 465,1557 C27H21N4O4 requiere 465,1557
Ejemplo 25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,79 (dd, <i>J</i> = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,57 (ddd, <i>J</i> = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (dt, <i>J</i> = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,34 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 497,1816 C28H25N4O5 requiere 497,1820
Ejemplo 26	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 433,1745 C25H25N2O5 requiere 433,1758
Ejemplo 27	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 419,1560 C24H23N2O5 requiere 419,1602

ES 2 730 705 T3

Ejemplo 28	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 m, 4H), 3,95 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 453,1210 C24H22 ³⁵ CIN2O5 requiere 453,1212
Ejemplo 29	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 470,1670 C27H24N3O5 requiere 470,1710
Ejemplo 30	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 4,05 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,59 (s, 9H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 530,2270 C30H32N3O6 requiere 530,2286
Ejemplo 31	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,58 (br s, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,59 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 544,2376 C31H34N3O6 requiere 544,2442
Ejemplo 32	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,27 (m, 4H), 3,77 - 3,69 (m, 8H), 2,23 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 525,2126 C30H29N4O5 requiere 525,2132
Ejemplo 33	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,26 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,96-8,90 (m, 1H), 8,50 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 447,1662 C24H23N4O5 requiere 447,1663
Ejemplo 34	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (ap t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,84 - 2,73 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 443,1954 C27H27N2O4 requiere 443,1965
Ejemplo 35	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 613,2650 C34H37N4O7 requiere 613,2657
Ejemplo 36	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,10 - 9,05 (m, 2H), 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 441,1552 C25H21N4O4 requiere 441,1557

ES 2 730 705 T3

Ejemplo 37	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 3H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 5H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 466,1762 C28H24N3O4 requiere 466,1761
Ejemplo 38	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 2,21 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 607,0833 C28H24IN4O4 requiere 607,0837
Ejemplo 39	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,51 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 454,1733 C27H24N3O4 requiere 454,1761
Ejemplo 40	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,2, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 419,1606 C24H23N2O5 requiere 419,1602
Ejemplo 41	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 497,0705 C24H22 ⁷⁹ BrN2O5 requiere 497,0707
Ejemplo 42	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 3H), 7,56 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,17 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 447,1909 C26H27N2O5 requiere 447,1914
Ejemplo 43	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,40 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,61-9,57 (m, 2H), 9,19 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 441,1540 C25H21N4O4 requiere 441,1557
Ejemplo 44	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,43 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,55 - 9,47 (m, 2H), 9,05 - 9,00 (m, 1H), 8,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 5,6, 1,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 441,1559 C25H21N4O4 requiere 441,1557
Ejemplo 45	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,36 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,21 (dd, J = 4,2, 2,0 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 441,1573 C25H21N4O4 requiere 441,1557
Ejemplo 46	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,67 - 8,55 (m, 2H), 8,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,21 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = C26H22N3O4 Require 440,1605

5	Ejemplo 47	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,31 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 3H), 7,74 (ddd, J = 8,1, 6,9, 1,1 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (td, J = 5,1, 3,6 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 440,1592 C26H22N3O4 Require 440,1605
10	Ejemplo 48	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,00 (br s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 4,33 - 4,27 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 456,1537 C26H22N3O5 Require 456,1554

Preparación del Compuesto 3, (R)-6-bromo-2-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)quinolina

NaH (60 % en aceite mineral, 0,049 g, 1,24 mmol) se añadió a una solución de (R)-(-)-1-metil-3-hidroxipirrolidina (0,125 g, 1,24 mmol) en THF seco (3,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 5 min, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó por 35 min antes de añadir 6-bromo-2-cloroquinolina (0,250 g, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó después a reflujo por 5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró para eliminar la mayor parte del THF, se diluyó con agua y NaHCO₃ saturado (ac.) y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x), se secaron (MgSO₄) y concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2 a 5 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (206 mg, 65 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,68-5,63 (m, 1H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 10,8, 5,9 Hz, 1H), 2,49 - 2,36 (m, 5H), 2,08-2,01 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₄H₁₅⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 307,0440; encontrado 307,0447.

Preparación del Compuesto 4, hidrocloreto del ácido (R)-2-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)quinolina-6-carboxílico

nBuLi (2,28 M en hexanos, 0,437 mL, 0,996 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del Compuesto 3 (0,204 g, 0,664 mmol) en THF seco (2,2 mL) a -78 °C. Se formó un precipitado que dificultó la agitación eficiente, THF adicional (1,0 mL) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 40-45 min antes de añadir CO₂ sólido. La mezcla de reacción se agitó durante unos minutos, antes de dejar que se calentara hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla de reacción se concentró para eliminar THF. La solución acuosa resultante se lavó con EtOAc (1x) y se acidificó después con HCl 2 M a pH 2-3, y luego se concentra hasta que se seca para proporcionar el compuesto del título (266 mg, contiene LiBr), como un sólido blancuzco, y se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. Nota: la ¹H NMR muestra 2 conjuntos de picos para cada protón que muestran correlaciones NOE positivas que indican que estos son 2 especies de interconversión. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,11 (v br s, 1H), 11,46 (br s, 0,5H), 11,15 (br s, 0,5H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,50-8,46 (m, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,7-7,814 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 5,81 - 5,76 (m, 0,5H), 5,73 - 5,69 (m, 0,5H), 4,15 - 4,06 (m, 0,5H), 3,80-3,74 (m, 0,5H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 0,5H), 3,32 - 3,10 (m, 1,5H), 2,89-2,83 (m, 3H), 2,74 - 2,62 (m, 0,5H), 2,50 - 2,40 (m, 0,5H), 2,38 - 2,28 (m, 0,5H), 2,26 - 2,15 (m, 0,5H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₇N₂O₃ (M + H)⁺, 273,1234; encontrado 273,1234.

Ejemplo 49, (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)quinolina-6-carboxamida

2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 0,111 g, 0,293 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 4 (0,086 g, 0,23 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,17 mL, 1,0 mmol) en DMF seca (1,7 mL). La mezcla de reacción se agitó por 4 min, antes de añadir el Compuesto 2 (0,050 g, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 5 a 12 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 77 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 4H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,50 - 2,36 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,98 - 1,87 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₁H₃₁N₄O₅ (M+H)⁺, 539,2289; encontrado 539,2285.

Ejemplos 50 a 74

Los siguientes compuestos se prepararon como para el Ejemplo 49 sustituyendo el compuesto de ácido carboxílico adecuado por el Compuesto 4.

Ejemplo 50, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolina-6-carboxamida

- Ejemplo 51, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(dimetilamino)propoxi)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 52, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida
- 5 Ejemplo 53, (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 54, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida
- 10 Ejemplo 55, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-morfolinopropoxi)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 56, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 57, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-fluoropiperidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida
- 15 Ejemplo 58, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 59, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolina-6-carboxamida
- 20 Ejemplo 60, 2-(2-(azetidín-1-il)etoxi)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 61, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 62, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)quinolina-6-carboxamida
- 25 Ejemplo 63, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 64, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)quinolina-6-carboxamida
- 30 Ejemplo 65, (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 66, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 67, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida formiato
- 35 Ejemplo 68, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 69, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(dimetilamino)etil)quinolina-6-carboxamida
- 40 Ejemplo 70, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 71, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 72, 2-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida
- 45 Ejemplo 73, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)oxi)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 74, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-6-carboxamida

Tabla B

	¹ H NMR	Espect. de masas
55	Ejemplo 50	Encontrado [M+H] ⁺ = 553,2443 C ₃₂ H ₃₂ N ₄ O ₅ requiere 553,2446
60		

ES 2 730 705 T3

Ejemplo 51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,34-4,27 (m, 4H), 2,39 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,93 (p, J = 6,8 Hz, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 541,24423 C31H33N4O5 requiere 541,2446
Ejemplo 52	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,34-4,26 (m, 4H), 2,70-2,30 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (br s, 2H), 1,56 (br s, 4H), 1,42 (br s, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 581,2759 C34H37N4O5 requiere 581,2758
Ejemplo 53	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 10,9, 5,3 Hz, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 4H), 3,05 (br s, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,47 (br s, 3H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 553,2448 C32H33N4O5 requiere 553,2446
Ejemplo 54	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,34-4,27 (m, 4H), 2,75 (br s, 1H), 2,61-2,36 (br s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,51 (br s, 4H), 1,39 (br s, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 567,2598 C33H35N4O5 requiere 567,2602
Ejemplo 55	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,34-4,27 (m, 4H), 3,59 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,39 (br s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (p, J = 6,7 Hz, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 583,2586 C33H35N4O6 requiere 583,2551
Ejemplo 56	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,65 (br s, 2H), 2,54 (br s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,99 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,72 (br s, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 567,2594 C33H35N4O5 requiere 567,2602
Ejemplo 57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,69-4,52 (m, 3H), 4,35-4,26 (m, 4H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 585,2505 C33H34FN4O5 requiere 585,2509
Ejemplo 58	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 4H), 3,82 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,59 (br s, 2H), 2,30 (br s, 6H), 2,23 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 540,2604 C31H34N5O4 requiere 540,2605

ES 2 730 705 T3

Ejemplo 59	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,22-3,14 (m, 2H), 3,02 (bt s, 2H), 2,64 (bt s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,72 (bt s, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 537,2498 C32H33N4O4 requiere 537,2496
Ejemplo 60	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,83(m, 2H), 7,58(dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54(d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,34-4,27 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 4H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (p, J = 7,1 Hz, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ 539,2289C31 C31H31N4O5 requiere 539,2289
Ejemplo 61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,08 (s, 2H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,61-4,52 (m, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,21 (br s, 2H), 2,54 (br s, 1H), 2,40 (br s, 1H), 2,25 (br s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,89 (br s, 1H), 1,68 (br s, 2H), 1,31 (br s, 1H), 1,07 (br s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 567,2597 C33H35N4O5 requiere 567,2602
Ejemplo 62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,77 - 4,72 (m, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 4H), 3,39 (br s, 2H), 2,76 (br s, 6H), 2,24 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 527,2285 C30H31N4O5 requiere 527,2289
Ejemplo 63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,34-4,27 (m, 4H), 2,89 (br s, 2H), 2,58 (br s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,70 (br s, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 553,2467 C32H33N4O5 requiere 553,2446
Ejemplo 64	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,54(d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 3,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,68 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,54 (br s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 566,2759 C33H36N5O4 requiere 566,2762
Ejemplo 65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,28 - 5,11 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 4H), 2,99 - 2,84 (m, 4H), 2,72 (ddd, J = 31,6, 11,6, 5,0 Hz, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 1,94 - 1,79 (m, 1H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 571,2349 C32H32FN4O5 requiere 571,2351
Ejemplo 66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,34-4,27 (m, 4H), 3,61 - 3,54 (m, 4H), 2,77 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 569,2392 C32H33N4O6 requiere 569,2395

ES 2 730 705 T3

Ejemplo 67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,77-1,73 (m, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 523,2363 C31H31N4O4 requiere 523,2340
Ejemplo 68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 4H), 2,67 (br s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,71 (br s, 4H), 1,25-1,17 (m, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 567,2597 C33H35N4O5 requiere 567,2602
Ejemplo 69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 3,64-3,53 (m, 2H), 3,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,24 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 511,2341 C30H31N4O4 requiere 511,2340
Ejemplo 70	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,3-4,28 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,48 (br s, 4H), 2,36 (br s, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 552,2591 C32H35N5O4 requiere 552,2605
Ejemplo 71	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 497,2183 C29H29N4O4 requiere 497,2183
Ejemplo 72	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 4H), 2,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 5,7 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (tt, J = 14,0, 5,6 Hz, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 603,2416 C33H33F2N4O5 requiere 603,2414
Ejemplo 73	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,68-5,57 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,88 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,64 (br s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,68 (br s, 4H), 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 567,2589 C33H35N4O5 requiere 567,2602
Ejemplo 74	¹ H NMR (500 MHz, CDC13) δ 8,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 4H), 3,80 (br s, 4H), 2,59 - 2,51 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ = 538,2430 C31H32N5O4 requiere 538,2449

Preparación del Compuesto 5, ¹ etil 2-(6-bromoquinolin-2-il)acetato

nBuLi (1,84 M en hexanos, 7,54 mL, 13,9 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de diisopropilamina (2,02 mL, 14,3 mmol) en éter de dietilo seco (15 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó por 35 min a -78 °C, antes de añadir una solución de 6-bromo-2-metilquinolina (1,00 g, 4,50 mmol) en éter seco (15 mL) en forma de gotas. Esta solución se agitó a -78 °C por 35 min, antes de añadir etil cloroformiato (0,495 mL, 5,18 mmol) en éter seco (3,75 mL) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 15 min, antes de apagar con agua (4 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar después hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (2x), salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta un volumen de varios mL. Esta lechada se diluyó con un volumen igual de heptano y la mezcla se colocó en la nevera por 2 días. Los sólidos se aislaron después por filtración, se lavaron con heptano frío:EtOAc (2:1). Una cantidad adicional de sólido se aisló de este filtrado. Esto proporcionó el compuesto del título (1,014 g, 77 %) como un sólido naranja claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₃H₁₃⁷⁹BrNO₂ (M + H)⁺, 294,0124; encontrado 294,0126.

Preparación del Compuesto 6, ¹ 2-(6-bromoquinolin-2-il)etanol

Etanol (1,97 mL, 33,8 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del Compuesto 5 (0,993 g, 3,38 mmol) y borohidruro de litio (0,147 g, 6,75 mmol) en THF seco (37,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 h, después se apagó por la adición lenta de MeOH (3,5 mL), se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (1x), agua (1x), salmuera (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 50 a 60 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (663 mg, 78 %) como un sólido de color canela pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,15 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 5,4 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₁H₁₁⁷⁹BrNO (M + H)⁺, 252,0018; encontrado 252,0019.

Preparación del Compuesto 7, 6-bromo-2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)quinolina

A una solución de imidazol (0,122 g, 1,78 mmol) en DCM seco (7 mL) se añadió el Compuesto 6 (0,300 g, 1,19 mmol) seguido por cloruro de terc-butildimetilsililo (0,206 g, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 70 min, se lavó con agua (1x), 0,25 M HCl (1x), salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 100 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,49 (br s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,01 (br d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,96 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 0,74 (s, 9H), -0,10 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₅⁷⁹BrNOSi (M + H)⁺, 366,0883; encontrado 366,0883.

Preparación del Compuesto 8, ácido 2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)quinolina-6-carboxílico

A una suspensión del Compuesto 7 (0,424 g, 1,16 mmol) en THF seco (8 mL) a -78 °C se añadió en forma de gotas nBuLi (1,84 M en hexanos, 0,755 mL, 1,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 40 min antes de añadir CO₂ sólido. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 15 min, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua, se lavó con DCM (2x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 2 M, después se extrajo con DCM (2x). Los lavados de DCM iniciales se añadieron después a la fase acuosa, y después de agitar, el pH de la fase acuosa se volvió a ajustar hasta 3. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron, y el material crudo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 25 a 33 % de EtOAc en PE más 0,5 % ácido acético para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 17 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,83 (s, 9H), -0,05 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₆NO₃Si (M + H)⁺, 322,1676; encontrado 322,1676.

Ejemplo 75, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxi)etil)quinolina-6-carboxamida

HATU (0,079 g, 0,21 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 8 (0,060 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,064 mL, 0,36 mmol) en DMF seca (1,2 mL). La mezcla de Rxn se agitó por 4 min, antes de añadir el Compuesto 2 (0,047 g, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó. A 93 mg (0,16 mmol) de este intermedio en THF seco (4 mL), se añadió fluoruro de tetrabutamonio (1 M en THF, 0,233 mL, 0,233 mmol) en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 h, se diluyó con agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 74 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,35-4,27 (m, 4H), 3,89 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₈H₂₆N₃O₅ (M + H)⁺, 484,1867; encontrado 484,1868.

Preparación del Compuesto 9, terc-butil (3-((6-bromoquinolin-2-il)oxi)propil) (metil)carbamato

Di-terc-butil dicarbonato (0,749 g, 3,43 mmol) se añadió a una solución de 3-metilamino-1-propanol (0,327 mL, 3,37 mmol) en DCM seco (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h y después se lavó con salmuera (1x). La fase acuosa se extrajo con DCM (1x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto intermedio (640 mg, 100 %) como un aceite incoloro el cual se usó sin purificación adicional. NaH (60 % en aceite mineral, 0,073 g, 1,82 mmol) se añadió a una solución de este intermedio (0,300 g, 1,58 mmol) en THF seco (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 5 min, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por 30 min antes de añadir 6-bromo-2-cloroquinolina (0,384 g, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 h, se enfrió, se concentró, se diluyó con agua y NaHCO₃ saturado (ac.) y se extrajo con DCM (2x). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. 6-bromo-2-cloroquinolina no reaccionada (~70 mg) se eliminó por cristalización a partir de etanol caliente. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 10 a 12,5 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (348 mg, 56 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (br s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₄⁷⁹BrN₂O₃ (M + H)⁺, 395,0965; encontrado 395,0963.

Preparación del Compuesto 10, ácido 2-(3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)propoxi) quinolina-6-carboxílico

nBuLi (2,2 M en hexanos, 0,13 mL, 0,29 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del Compuesto 9 (0,105 g, 0,266 mmol) en THF seco (1 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 35 min antes de añadir CO₂ sólido. Después de agitar por 5 min, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se apagó con agua y después se concentró para eliminar el THF, se diluyó con agua, se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó con HCl 2M hasta pH 2-3 y después se extrajo con DCM (2x). La fase DCM se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (68 mg, 71 %) como un aceite incoloro que se solidificó con el tiempo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (br s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,44 (br s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₉H₂₅N₂O₅ (M + H)⁺, 361,1758; encontrado 361,1761.

Preparación del Compuesto 11, terc-butil (3-((6-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoi)quinolin-2-il)oxi)propil)(metil)carbamato

Este se preparó como para el Ejemplo 1, sustituyendo el Compuesto 10 por ácido 6-quinolinacarboxílico. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 1 a 3 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento de 71 % como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, acoplamiento oscurecido por el pico de solvente, 1H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,34-4,27 (m, 4H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₅H₄₉N₅O₇ (M + H)⁺, 627,2813; encontrado 627,2815.

Ejemplo 76, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(metilamino)propoxi)quinolina-6-carboxamida

Ácido trifluoroacético (2,50 mL) se añadió a una solución del Compuesto 11 (0,080 g, 0,13 mmol) en DCM seco (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 40 min, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (2x) - se nota un precipitado formado que se pegó al vidrio - esto se disolvió en MeOH, se diluyó con DCM, se lavó con agua (1x), y esta fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El sólido crudo se trituró en éter y el solvente se decantó (2x), para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 68 %) un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,68 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,94 (p, J = 6,7 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₀H₃₁N₄O₅ (M + H)⁺, 527,2289; encontrado 527,2288.

Preparación del Compuesto 12, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-vinilquinolina-6-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo 39 (0,034 g, 0,075 mmol), dibencil (clorometil) fosfato (0,037 g, 0,11 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (2,4 mg, 7,6 μmol) y carbonato de potasio (0,026 g, 0,19 mmol) en DMF seca (0,7 mL) se calentó en un microondas a 100 °C por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 50 a 67 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 71 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H),

7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 17,7, 10,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 17,7, 0,9 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 11,0, 0,8 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₈H₂₄N₃O₄ (M + H)⁺, 466,1761; encontrado 466,1299.

5 Ejemplo 77, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-etilquinolina-6-carboxamida

Una suspensión del Compuesto 12 (0,018 g, 0,039 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y metanol (3 mL) se calentó suavemente para disolver el sólido. La solución se desgasificó y se añadió 10 % Pd/C (0,002 g, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo 1 atm hidrógeno a temperatura ambiente por 3 h, se filtró a través de celita con 1:1 MeOH:EtOAc, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 25 a 33 % de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 56 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 2,99 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₈H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺, 468,1918; encontrado 468,1886.

Preparación del Compuesto 13, metil 2-formilquinolina-6-carboxilato

20 Metil 2-metilquinolina-6-carboxilato (1,00 g, 4,97 mmol) se añadió a una suspensión de dióxido de selenio (0,689 g, 6,21 mmol) en 1,4-dioxano seco (7,1 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C toda la noche, se enfrió, se diluyó con DCM, se filtró a través de celita con DCM y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 20 a 40 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (737 mg, 69 %) como un sólido amarillo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10,25 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₁₀NO₃ (M + H)⁺, 216,0655; encontrado 216,0658.

Preparación del Compuesto 14, metil 2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)quinolina-6-carboxilato

30 Metilamina (2 M en THF, 2,79 mL, 5,58 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 13 (0,400 g, 1,86 mmol) en DCM seco (15 mL). La mezcla de reacción se selló y se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Na(OAc)₃BH (0,591 g, 2,79 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó por 4 h, después de lo cual se añadió más solución de metilamina (2 M en THF, 0,93 mL, 1,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.). La fase acuosa se extrajo con DCM (1x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio de amina secundaria el cual se usó sin ninguna purificación adicional. Este intermedio (0,483 g, 2,10 mmol) se disolvió en DCM seco (10 mL), al cual se añadió di-terc-butil dicarbonato (0,504 g, 2,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, se diluyó con DCM, se lavó con salmuera (1x). La fase acuosa se extrajo con DCM (1x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 12,5 a 20 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (478 mg, 69 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (br s, 1H), 8,29 (br d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (br dd, J = 27,5, 8,2 Hz, 1H), 4,74 (ap d, 2H), 2,95 (ap d, 3H), 1,48 (ap d, 9H). Tenga en cuenta que esta NMR muestra la presencia de rotámeros de enlace amida en una relación de ~ 1:1. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₃N₂O₄ (M + H)⁺, 331,1652; encontrado 331,1650.

45 Preparación del Compuesto 15, ácido 2-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)quinolina-6-carboxílico

50 NaOH (ac.) (1,988 M, 3,09 mL, 6,14 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 14 (0,406 g, 1,23 mmol) en THF (6 mL). MeOH (2,5 mL) se añadió y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con agua, se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó con HCl 2 M hasta pH 3 y el sólido resultante aislado por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (344 mg, 88 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (ap d, 1H), 8,38-8,32 (m, 1H), 8,32-8,23 (m, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 4,77 (ap d, 2H), 2,97 (ap d, 3H), 1,48 (ap d, 9H). Tenga en cuenta que este espectro muestra la presencia de rotámeros de enlace amida en una relación de ~ 1:1. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₁N₂O₄(M + H)⁺, 317,1496; encontrado 317,1499.

55 Preparación del Compuesto 16, terc-butil (((6-(((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)metil)(metil)carbamoato

60 El compuesto del título se preparó como para el Ejemplo 1 usando el Compuesto 15 en lugar de ácido 6-quinolinacarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (br s, 1H), 8,30-8,24 (m, 1H), 8,19-8,14 (m, 2H), 7,96 (br s, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,72 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,76 (ap d, 2H), 2,97 (ap d, 3H), 1,48 (ap d, 9H). Tenga en cuenta que este espectro muestra una mezcla de rotámeros de enlace amida en una relación de ~ 1:1. Solo se enumeran las constantes de acoplamiento reales, no las aparentes HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₃H₃₅N₄O₆(M + H)⁺, 583,2554; encontrado 583,2546.

Ejemplo 78, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((N-metilpropionamido)metil)quinolina-6-carboxamida

5 TFA (1,0 mL) se añadió a una solución del Compuesto 16 (0,056 g, 0,096 mmol) en DCM seco (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 min, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (1x) lo que causó la formación de un sólido pegajoso. Esto se disolvió usando una mezcla de DCM y MeOH, y esta fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (1x). Esta fase acuosa se extrajo con DCM (1x), después se diluyó con agua y salmuera, y después se extrajo con CHCl₃ (1x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto intermedio crudo (44 mg) como un sólido blancuzco, se añadió cloruro de propionilo (3,0 µL, 0,034 mmol) a una solución del intermedio (0,015 g, 0,031 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (8,1 µL, 0,047 mmol) en DCM seco (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3,5 h, se concentró, y el sólido blanco resultante se trituró en agua y el sólido se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (12,5 mg, 70 % durante 2 etapas) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,65 (ap dd, J = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (ap dd, J = 8,5 Hz, 1H), 8,31-8,25 (m, 1H), 8,08 (ap dd, J = 8,8 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,85 (ap d, 2H), 4,36 - 4,25 (m, 4H), 3,02 (ap d, 3H), 2,43 (ap dq, J = 7,3 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,02 (ap dt, J = 7,3 Hz, 5H). Tenga en cuenta que este espectro muestra una mezcla de rotámeros de enlace amida en una relación de ~ 1,8:1. Solo se enumeran las constantes de acoplamiento reales, no las aparentes. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₁H₃₁N₄O₅ (M + H)⁺, 539,2289; encontrado 539,2283.

20 Preparación del Compuesto 17,² etil 2-cloroquinolina-6-carboxilato

25 Ácido 3-cloroperbenzoico (75 %, 1,675 g, 7,280 mmol) se añadió a una solución de etil quinolina-6-carboxilato (1,127 g, 5,601 mmol) en DCM seco (16 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar después hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con 10 % sulfito de sodio acuoso (1x), NaHCO₃ saturado (ac.) (1x), salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el N-óxido intermedio (1,22 g, 100 %) como un sólido marrón pálido. El N-óxido intermedio se disolvió en DCM seco (14 mL) y a esto se añadió oxiclورو de fósforo (6,94 mL, 74,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C toda la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (1x). Debido a la presencia de una emulsión, la fase orgánica (y la mayoría de la emulsión mezclada) se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (2x). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice primero usando un gradiente de 6,7 a 25 % de EtOAc en PE y este material aún impuro se volvió a purificar por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 1,5 % de EtOAc en tolueno para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 20 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₁₁³⁵ClNO₂ (M + H)⁺, 236,0473; encontrado 236,0473.

40 Preparación del Compuesto 18, ácido 2-cloroquinolina-6-carboxílico

45 Una suspensión del Compuesto 17 (0,100 g, 0,424 mmol) en HCl (32 %, 2 mL) se calentó hasta 95 °C por 75 min, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando 1:1 PE:EtOAc + 0,5 % ácido acético para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 32 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,37 (brs, 1H), 8,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₀H₇³⁵ClNO₂ (M + H)⁺, 208,0160; encontrado 208,0162.

50 Preparación del Compuesto 19, 2-cloro-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida

55 El compuesto del título se preparó como para el Ejemplo 1 usando el Compuesto 18 en lugar de ácido 6-quinolinacarboxílico. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₆H₂₁³⁵ClN₃O₄ (M + H)⁺, 474,1215; encontrado 474,1181.

Ejemplo 79, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)quinolina-6-carboxamida

60 Una suspensión del Compuesto 19 (0,025 g, 0,053 mmol) en metilamina (33 % en EtOH, 0,75 mL) se calentó en el microondas a 100 °C por 75 min, se diluyó con agua y produjo una suspensión coloidal que no era filtrable. Esta mezcla se concentró casi hasta secarse y luego se trituró en agua. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 68 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 4H), 2,93 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₇H₂₅N₄O₄ (M + H)⁺, 469,1870; encontrado 469,1875.

Ejemplo 80 - preparación de N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxamida

5 Una suspensión del Ejemplo 39 (0,097 g, 0,22 mmol) y Pd/C (10 %, 0,025 g) en MeOH (8 mL), acetato de etilo (6 mL) y 10 gotas de ácido acético glacial se agitó a 1 atm de hidrógeno a 40 °C toda la noche, se filtró a través de celita con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 10 a 22 % EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 74 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,01 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 4H), 7,50 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,34 (br s, 1H), 4,34-4,27 (m, 4H), 3,27 - 3,20 (m, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,85 - 1,76 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₆H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺, 444,1718; encontrado 444,1812.

15 Ejemplo 81 - preparación de N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-propionamidoetoxi)quinolina-6-carboxamida

20 Cloruro de propionilo (2,5 µL, 0,029 mmol) se añadió a una solución del Ejemplo 89 (0,013 g, 0,026 mmol) en DCM seco (0,75 mL) y DMF (0,15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 h, se concentró para eliminar DCM, luego se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se añadió heptano y se concentró (2x) para eliminar la DMF residual. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2 a 3,5 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 71 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,04 (br t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 4H), 3,51 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₁H₃₁N₄O₆ (M + H)⁺, 555,2238; encontrado 555,2228.

Preparación del Compuesto 20,³ 6-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

30 Una solución de 6-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (0,500 g, 3,10 mmol) en 8 mL 25 % HBr(ac.) y 1 mL 50 % HBr(ac.) se enfrió a 0 °C antes de añadir una solución de nitrito de sodio (0,263 g, 3,82 mmol) en agua (1,25 mL) en forma de gotas. Esta mezcla de reacción se añadió después en forma de gotas a una solución fría de bromuro de cobre(I) (0,458 g, 3,19 mmol) en 50 % HBr(ac.) (2,38 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h, luego se calentó hasta la temperatura ambiente, se diluyó con un poco de agua, se extrajo con 4:1 Et₂O:EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando PE:EtOAc 12:1 para proporcionar el compuesto del título (444 mg, 64 %) como un aceite naranja pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,14 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₀H₁₀⁷⁹BrO (M + H)⁺, 224,9910; encontrado 224,9910.

40 Preparación del Compuesto 21, (E)-6-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona oxima

45 A una suspensión de hidrocloreto de hidroxilamina (0,204 g, 2,93 mmol) en EtOH seco (2,5 mL) se añadió acetato de potasio (0,288 g, 2,93 mmol), seguido por una solución del Compuesto 20 (0,440 g, 1,96 mmol) en EtOH seco (2,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 75 min, se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (429 mg, 91 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,76 - 2,71 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₀H₁₁⁷⁹BrNO (M + H)⁺, 240,0018; encontrado 240-0018.

50 Preparación del Compuesto 22, terc-butil 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-1-carboxilato

55 Diisobutilaluminio hidruro (1 M en hexanos) (9,86 mL, 9,86 mmol) se añadió en forma de gotas durante 10 min a una solución del Compuesto 21 (0,263 g, 1,10 mmol) en DCM seco (10 mL) a 0 °C. Después de agitar por unos pocos minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por 3 días, se enfrió hasta 0 °C, después se añadió fluoruro de sodio (1,84 g, 43,8 mmol) seguido por agua (0,75 mL) en forma de gotas. Se agitó a 0 °C por 1 h, se filtró después a través de celita con EtOAc, y el filtrado se concentró para proporcionar el intermedio 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina como un sólido amarillo pálido. Este material se combinó con 45 mg de material crudo a partir de una reacción separada, se disolvió en DCM seco (4 mL) a lo cual se añadió di-terc-butil dicarbonato (0,411 g, 1,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente toda la noche.

60 4-Dimetilaminopiridina (0,015 g, 0,13 mmol) se añadió después y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 h, se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó con 0,5 M HCl (1x), agua (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 5 % a 8 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (258 mg, 63 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). LRMS (ESI⁺): 270,01, 272,01 (1:1, dp-^tBu), y 226,02, 228,02 (1:1, dp- Boc)

Preparación del Compuesto 23, terc-butil 7-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-1-carboxilato

5 nBuLi (1,84 M en hexanos, 0,313 mL, 0,577 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del Compuesto 22 (0,171 g, 0,524 mmol) en THF seco (2,5 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 35 min, y después se añadió CO₂ sólido. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por unos pocos minutos, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó por 20 min, y después se apagó con agua y se concentró hasta secarse para proporcionar el intermedio litio 1-(terc-butoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-carboxilato como un sólido marrón pálido. Una porción de este intermedio (0,060 g, 0,20 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,088 mL, 0,50 mmol) se disolvió en DMF seca (1,5 mL). A esto se añadió 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 0,104 g, 0,272 mmol) seguido por el Compuesto 2 (0,043 g, 0,151 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 10 a 14 % de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 26 %) como un sólido amorfo marrón pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (br s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 4H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,33 (br s, 3H), 1,89-1,75 (m, 4H), 1,52 (br s, 2H), 1,39 (br s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₂H₃₆N₃O₆ (M + H)⁺, 558,2599; encontrado 558,2582.

20 Ejemplo 82, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-carboxamida

25 Ácido trifluoroacético (0,50 mL, 6,5 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 23 (0,016 g, 0,029 mmol) en DCM seco (0,75 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, y después se concentró. Una pequeña cantidad de MeOH se añadió para disolver el residuo, seguido por una pequeña cantidad de agua, y finalmente NaHCO₃ saturado (ac.). El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 14 a 20 % de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 53 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,33-4,27 (m, 4H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₇H₂₈N₃O₄ (M + H)⁺, 458,2074; encontrado 458,2081.

35 Preparación del Compuesto 24, etil 2-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)amino)quinolina-6-carboxilato

40 N-Boc-etilenodiamina (0,082 mL, 0,52 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 17 (0,081 g, 0,34 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,120 mL, 0,687 mmol) en THF seco (1,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 24 h. El material se transfirió a un a un vial de microondas y se calentó a 100 °C por 2 h, 110 °C por 8 h, y después a 120 °C por 3 h. Una cantidad adicional de N-Boc-etilenodiamina (0,054 mL, 0,34 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C por 2h, y después se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 días, se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La fase acuosa se acidificó con pocas gotas de HCl 2 M, después se usó para lavar la fase orgánica. La fase acuosa resultante se acidificó de nuevo y se usó para lavar la fase orgánica. La fase acuosa resultante se ajustó hasta pH 3-4 con NaOH 1 M, después se usó para lavar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 28 % a 50 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 32 %) como un sólido amorfo blancuzco. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₉H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺, 360,1918; encontrado 360,1924.

Preparación del Compuesto 25, ácido 2-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)amino)quinolina-6-carboxílico

50 NaOH (0,95 M, 0,343 mL, 0,33 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 24 (0,039 g, 0,11 mmol) en THF (1 mL), seguido por MeOH (0,25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después se añadió más NaOH (0,95 M, 0,343 mL, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h. Se añadió una alícuota adicional de NaOH (0,95 M, 0,200 mL, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con agua, y se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó con HCl 2M hasta pH 4 (apareció un precipitado), y la mezcla se extrajo con DCM (1x), CHCl₃ (1x), y después EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 64 %) como un vidrio incoloro. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₂N₃O₄ (M + H)⁺, 332,1605; encontrado 332,1602.

60 Preparación del Compuesto 26, terc-butil (2-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)amino)etil)carbamato

65 Esto se preparó como para el Ejemplo 1, sustituyendo el Compuesto 8 por ácido 6-quinolinacarboxílico. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 1 a 5 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento de 26 % como un sólido blancuzco. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₃H₃₆N₅O₆ (M + H)⁺, 598,2660; encontrado 598,2660.

Preparación del Compuesto 27, 2-((2-aminoetil)amino)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida

5 TFA (0,5 mL) se añadió a una solución del Compuesto 26 (0,010 g, 0,018 mmol) en DCM seco (0,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 80 min, se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con saturado NaHCO₃(ac.) (1x). La fase acuosa se extrajo con DCM (1x), EtOAc (1x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x). Un residuo pegajoso en las paredes del embudo de separación se disolvió en MeOH y se añadió a las fases orgánicas antes de secar sobre MgSO₄, filtrar y concentrar para proporcionar el compuesto del título (7,5 mg, 86 %) como un sólido blancuzco. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₈H₂₈N₅O₄ (M + H)⁺, 498,2136; encontrado 498,2124.

10 Ejemplo 83, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-propionamidoetil)amino)quinolina-6-carboxamida

15 Cloruro de propionilo (1,4 µL, 0,017 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 27 (0,0075 g, 0,015 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,0 µL, 0,023 mmol) en DCM seco (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4,5 h, se concentró y el residuo se trituró en agua. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (3,5 mg, 42 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₁H₃₂N₅O₅ (M + H)⁺, 554,2398; encontrado 554,2386.

Preparación del Compuesto 28,4 metil indolina-5-carboxilato

25 Una mezcla de metil indol-5-carboxilato (0,500 g, 2,85 mmol) en AcOH (5 mL) se calentó para disolver todos los sólidos. La solución se enfrió después en un baño de hielo, y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,538 g, 8,56 mmol) en forma de porciones durante 10 min. Tenga en cuenta que después de la adición, la solución se congeló, por lo que se calentó un poco para lograr la agitación, y ocasionalmente se enfrió durante la adición. Después se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó por 1 h. Se añadió agua (1,5 mL) y la mezcla de reacción se concentró para dejar un aceite viscoso. EtOAc se añadió, se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (2x). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando 1:1 PE para proporcionar el compuesto del título (344 mg, 68 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,77-7,74 (m, 2H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 8,5 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₀H₁₂NO₂ (M + H)⁺, 178,0863; encontrado 178,0865.

Preparación del Compuesto 29, 1-terc-butil 5-metil indolina-1,5-dicarboxilato

40 Di-terc-butil dicarbonato (0,489 g, 2,24 mmol), seguido por trietilamina (0,315 mL, 2,24 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 28 (0,328 g, 1,85 mmol) en DCM seco (5,8 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 26 h, y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (1x), salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se recristalizó a partir de EtOH caliente para proporcionar el compuesto del título (373 mg, 73 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 4,02 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,14 - 3,09 (m, 2H), 1,57 (br s, 9H). Tener en cuenta que también parece haber 2 singuletes extremadamente anchos y débiles centrados en 7,85 y 7,50 ppm, que pueden ser el CH aromático que falta. LRMS (ESI⁺): 178,09 (pérdida de Boc) y muy débil 278,15.

Preparación del Compuesto 30, ácido 1-(terc-butoxicarbonil)indolina-5-carboxílico

50 Una solución de LiOH.H₂O (0,086 g, 2,05 mmol) en agua (5 mL) se añadió a una solución del Compuesto 29 (0,284 g, 1,02 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 días después de lo cual una pequeña cantidad de MeOH se añadió para despejar la turbidez de la mezcla de reacción. NaOH (1,98 M, 1,03 mL, 2,05 mmol) se añadió después y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 23,5 h, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, después se acidificó con HCl 2M hasta pH 3 y el sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (257 mg, 95 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,56 (br s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (v br s, 1H), 3,95 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H). LRMS (ESI⁺): 164,07 (pérdida de Boc).

60 Ejemplo 84, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)indolina-5-carboxamida

65 Ácido trifluoroacético (1,56 mL, 20,2 mmol) se añadió a una suspensión del Ejemplo 30 (0,074 g, 0,14 mmol) en DCM seco (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1,5 h, se concentró, se añadió DCM y se concentró de nuevo. Al residuo se añadió agua, seguido por NaHCO₃ saturado (ac.) y después la mezcla se trituró y se sonicó, y el sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando 2 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 78 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (s,

1H), 7,64 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,12 (br s, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,52 (td, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₅H₂₄N₃O₄ (M + H)⁺, 430,1761; encontrado 430,1747.

5 Ejemplo 85 - preparación de terc-butil ((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metil)(metil)carbamato

10 Toda la mezcla del Compuesto 16 (0,177 g, 0,304 mmol) y Pd/C (10 %, 0,035 g) en EtOAc (6 mL) y EtOH (6 mL) se agitó bajo 1 atm H₂ a 40 °C por 22 h después de ese tiempo se añadió Pd/C (10 %, 0,035 mg) adicional y la mezcla de reacción se agitó bajo atm H₂ a 45 °C por 18 h, después a 50 °C por 8 h, se filtró a través de celita con EtOAc, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando DCM:EtOAc 3:1 para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 85 %) como un sólido amorfo blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,50 (br d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,30 (v br s, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,98-1,90 (br s, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₃H₃₉N₄O₆ (M + H)⁺, 587,2864; encontrado 587,2897.

20 Ejemplo 86 - preparación de N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((metilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida

25 TFA (1,5 mL) se añadió a una solución del Ejemplo 85 (0,144 g, 0,245 mmol) en DCM seco (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se concentró, se añadió DCM y se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en DCM, y se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) haciendo que se forme un sólido que se adhiere a las paredes del embudo de separación. La fase acuosa se extrajo con DCM (1x). El sólido pegado al matraz se disolvió con una pequeña cantidad de MeOH, después se añadió DCM y esta mezcla se lavó con agua (1x). Esta fase acuosa se extrajo con DCM (1x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se suspendió en pocos mL de MeOH y después se diluyó con agua. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (92 mg, 77 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,01 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 4H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,57 (dd, $J = 11,6, 5,2$ Hz, 1H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₈H₃₁N₄O₄ (M + H)⁺, 487,2340; encontrado 487,2327.

35 Ejemplo 87 - preparación de N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida

40 Se preparó una solución de Mel (50 uL en 2 mL CH₃CN), y 113,2 uL de esta solución se añadió lentamente a una suspensión del Ejemplo 86 (0,020 g, 0,041 mmol) y carbonato de potasio (8,5 mg, 0,062 mmol) en acetonitrilo seco (1,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 5 min, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por 70 min, en ese punto, el sólido que se adhiere a las paredes superiores del matraz se enjuagó en la mezcla de reacción con DMF (0,5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 h adicionales. Una cantidad adicional de la solución Mel (0,020 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó por 40 min adicionales, se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Heptano se añadió y la mezcla se concentró (2x) para eliminar residual DMF. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2 % a 4 % 2 M NH₃-MeOH en DCM, para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 68 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,01 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 4H), 7,50 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 2,82 - 2,65 (m, 2H), 2,33 (dd, $J = 11,8, 8,5$ Hz, 1H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₉H₃₃N₄O₄ (M + H)⁺, 501,2496; encontrado 501,2496.

Preparación del Compuesto 31, terc-butil 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato

55 Esto se preparó como para el Ejemplo 1, sustituyendo el ácido N-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxílico por el ácido 6-quinolinacarboxílico. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 44 a 67 % de EtOAc en PE, después 3-5 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento de 95 % como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 3H), 7,57 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,58 (br s, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,59 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). LRMS (ESI⁺): 544,24.

65 Ejemplo 88, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamida

5 TFA (2 mL) se añadió a una suspensión del Compuesto 31 (0,104 g, 0,191 mmol) en DCM seco (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1,5 h, se diluyó con NaHCO₃(ac.) saturado, y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 61 %) como un sólido blancuzco. Se recogió material adicional (12 mg) del filtrado. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,28 (m, 4H), 3,96 (s, 2H), 3,03 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₆H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺, 444,1918; encontrado 444,1916.

10 Preparación del Compuesto 32, ácido 4-((3-yodofenil)amino)benzoico

15 Ácido metanosulfónico (0,144 mL, 2,22 mmol) se añadió a una solución de ácido 6-cloronicotínico (0,350 g, 2,22 mmol) y 3-yodoanilina (0,487 g, 2,22 mmol) en dioxano seco (5,5 mL). Se formó un precipitado espeso. La mezcla de reacción se calentó a reflujo toda la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con NaOH 1 M y agua, se lavó con DCM (2x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 3-4 con HCl 2 M, y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (647 mg, 86 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,75 (br s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,2, 2,1, 0,8 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,7, 1,5, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 - 6,84 (m, 1H). LRMS (ESI⁺): 340,97.

20 Preparación del Compuesto 33, 6-bromo-2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolina

25 Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo 4-hidroxi-1-metilpiperidina por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi-pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 4-13 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, COCl₂) δ 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (ap t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,35-5,28 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,40-4,32 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₈⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 321,0597; encontrado 321,0597.

30 Preparación del Compuesto 34, hidrocloreuro del ácido 2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolina-6-carboxílico

35 Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 33 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,10 (v br s, 1H), 11,07 (br s, 0,5H), 10,90 (br s, 0,5H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,48-8,43 (m, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 5,57-5,53 (m, 0,5H), 5,46-5,38 (m, 0,5H), 3,36 - 3,13 (m, 4H), 2,78-2,73 (m, 3H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 1H). Nota: este espectro ¹H NMR muestra una mezcla de isómeros en una relación ~ 1:1; Los picos se unen a 395 K. LRMS (ESI⁺): 287,14.

40 Preparación del Compuesto 35, 3-((6-bromoquinolin-2-il)oxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina

45 Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo 3-dimetilamino-1-propanol por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi-pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 3-6 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₂) δ 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 - 7,84 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,00 (p, J = 6,7 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₄H₁₈⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 309,0597; encontrado 309,0596.

Preparación del Compuesto 36, hidrocloreuro del ácido 2-(3-(dimetilamino)propoxi)quinolina-6-carboxílico

50 Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 35 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,07 (v br s, 1H), 10,84 (br s, 1H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,9 Hz, 6H), 2,27 - 2,18 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₉N₂O₃ (M + H)⁺, 275,1390; encontrado 275,1393.

55 Preparación del Compuesto 37, 6-bromo-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolina

60 Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo 1-piperidinopropanol por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi-pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2,5-6 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₂) δ 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,54-2,49 (m, 2H), 2,44 (br s, 4H), 2,04 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,64-1,58 (m, 4H), 1,45 (br s, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₂⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 349,0910; encontrado 349,0911.

65 Preparación del Compuesto 38, hidrocloreuro del ácido 2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 37 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,05 (v br s, 1H), 10,72 (br s, 1H), 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,44 (br d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,90 - 1,65 (m, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₃N₂O₃(M + H)⁺, 315,1703; encontrado 315,1699.

Preparación del Compuesto 39, 6-bromo-2-(2-metoxietoxi)quinolina

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo 2-metoxietanol por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxipirrolidina. La mezcla de reacción se diluyó con agua provocando que el compuesto del título precipite como un sólido blancuzco y se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,66 - 4,61 (m, 2H), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,46 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₁₃⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 282,0124; encontrado 282,0130.

15 Preparación del Compuesto 40, ácido 2-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 39 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,72 - 4,67 (m, 2H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,48 (s, 2H). HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₃H₁₄NO₄ (M + H)⁺, 248,0917; found 248,0918.

Preparación del Compuesto 41, (S)-6-bromo-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinolina

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo (S)-(-)-1-metil-2-pirrolidinametanol por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxipirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 3-7 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 11,0, 5,1 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 11,0, 5,1 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,71-2,65 (m, 10H), 2,51 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₈⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 321,0597; encontrado 321,0585.

Preparación del Compuesto 42, hidrocloreuro del ácido (S)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 41 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,09 (v br s, 1H), 11,37 (br s, 1H), 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,94 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,08 - 1,83 (m, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₁₉N₂O₃ (M + H)⁺, 287,1390; encontrado 287,1390.

Preparación del Compuesto 43, 6-bromo-2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolina

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo 4-(2-hidroxietil)piperidina por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxipirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 4-5 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,53 (br s, 4H), 1,65-1,68 (m, 4H), 1,48-1,42 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 335,0754; encontrado 335,0755.

Preparación del Compuesto 44, hidrocloreuro del ácido 2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 43 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,10 (v br s, 1H), 10,99 (br s, 1H), 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,89 - 4,82 (m, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 4H), 3,05-2,96 (m, 2H), 1,88 - 1,64 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₁N₂O₃ (M + H)⁺, 301,1547; encontrado 301,1535.

Preparación del Compuesto 45, ácido 2-oxo-2H-cromeno-6-carboxílico

Agua (0,65 mL) se añadió a 62,5 % H₂SO₄ (3,05 mL), seguido por 6-metilcumarina (0,500 g, 3,12 mmol), y clorobenceno (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C y después se añadió óxido de manganeso(IV) (0,800 g, 9,20 mmol) en forma de porciones, seguido por 62,5 % H₂SO₄ (0,4 mL). La mezcla de reacción se agitó por 30 min a 85 °C, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (2,9 mL), seguido por NH₃(ac.) (25 %, 0,85 mL) en forma de gotas. Next EtOAc (8 mL) se añadió y la capa acuosa se eliminó y se extrajo con una pequeña cantidad de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una pequeña cantidad de agua. A la fase orgánica se añadió DMSO (0,3 mL), seguido por 25 % NH₃(ac.) (0,2 mL) en forma de gotas. La mezcla de reacción se calentó hasta 30-40 °C, y después se añadió clorito de sodio (80 %, solución de 25 % en agua, 1,125 mL, 3,12 mmol) en forma de gotas. La mezcla rxn se agitó a 40 °C por 1 h, después se añadió 25 % NH₃(ac.) (0,27 mL), y las fases se separaron. A la capa acuosa se añadió MeOH

(1,5 mL), HCl (0,1 mL), y después se calentó a 30 °C antes de añadir sulfito de sodio (0,039 g, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C por 25 min, y después se calentó a 45 °C antes de añadir HCl (0,5 mL) en forma de gotas. La mezcla rxn se enfrió después en un baño de hielo, y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 4 %) como un sólido naranja opaco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,23 (br s, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₀H₇O₄ (M + H)⁺, 191,0339; encontrado 191,0341.

Preparación del Compuesto 46, 4-(3-((6-bromoquinolin-2-il)oxi)propil)morfolina

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo 4-(3-hidroxi)propil)morfolina for (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi)pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 1,5-3,5 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,51 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,73 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,49 (br s, 4H), 2,06-1,98 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O₂ (M + H)⁺, 351,0703; encontrado 351,0712.

Preparación del Compuesto 47, hidrocloreuro del ácido 2-(3-morfolinopropoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 46 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,54 (br s, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,97-3,92 (m, 2H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 3,45 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₁N₂O₄(M + H)⁺, 317,1496; encontrado 317,1501.

Preparación del Compuesto 48,⁵ 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

Pirrolidina (1,00 mL, 12,0 mmol) se añadió a una suspensión de carbonato de potasio (1,29 g, 9,35 mmol) y 3-bromopropanol (0,65 mL, 7,2 mmol) en THF seco (3 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar después hasta la temperatura ambiente, se agitó toda la noche, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de sílice y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (645 mg, 69 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 5,54 (br s, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 4H), 1,80 - 1,68 (m, 6H). LRMS (ESI⁺) (M + H)⁺: 130,12

Preparación del Compuesto 49, 6-bromo-2-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo el Compuesto 48 por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi)pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 3-3,6 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,51 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,70 - 2,62 (m, 2H), 2,56 (br s, 4H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 335,0754; encontrado 335,0749.

Preparación del Compuesto 50, hidrocloreuro del ácido 2-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 49 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,84 (br s, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,27 - 2,19 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₁N₂O₄ (M + H)⁺, 301,1547; encontrado 301,1549.

Preparación del Compuesto 51, terc-butil 2-((6-bromoquinolin-2-il)oxi)etil)carbamato

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo terc-butil N-(2-hidroxi)etil)carbamato por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi)pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 20-25 % éter de dietilo en PE para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,36 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O₃ (M + H)⁺, 367,0652; encontrado 367,0649.

Preparación del Compuesto 52, ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 51 por el Compuesto 3, y usando 2,2 equivalentes de nBuLi. En el tratamiento, cuando la solución acuosa se acidificó, no se formó ningún precipitado y así la capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y esta fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,06 (br s, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,43 (t, *J*

ES 2 730 705 T3

= 5,8 Hz, 2H), 3,37 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₁N₂O₅ (M + H)⁺, 333,1445; encontrado 333,1447.

Preparación del Compuesto 53, 2-(3-fluoropiperidin-1-il)etanol

5 2-Bromoetanol (0,184 mL, 2,60 mmol) se añadió a una suspensión de hidrocloreto de 3-fluoropiperidina (0,352 g, 2,52 mmol) y carbonato de potasio (0,767 g, 5,55 mmol) en acetonitrilo seco (5,5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo toda la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, se concentró, se añadió éter de dietilo, se extrajo con HCl 1 M (2x). La fase acuosa se hizo básica (pH > 12) con NaOH sólido, después se extrajo con DCM (3x). Esta fase orgánica se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (201 mg, 54 %), como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 4,83 - 4,69 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 4H), 2,57-2,50 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₇H₁₅FNO (M + H)⁺, 148,1132; encontrado 148,1138.

15 Preparación del Compuesto 54, 6-bromo-2-(2-(3-fluoropiperidin-1-il)etoxi)quinolina

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo el Compuesto 53 for (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi-piperidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 1 a 1,75 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo muy pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,71 (v br s, 3H), 3,01 (v br s, 3H), 2,68 (v br s, 3H), 1,92 (v br s, 2H), 1,67 (v br s, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₁₉⁷⁹BrFN₂O (M + H)⁺, 353,0659; encontrado 353,0654.

25 Preparación del Compuesto 55, hidrocloreto del ácido 2-(2-(3-fluoropiperidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 54 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,11 (v br s, 1H), 11,75 (br s, 0,3H), 10,47 (br s, 0,7H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,51-8,46 (m, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 5,18-5,05 (m, 1H), 4,90-4,81 (m, 2H), 3,87 - 3,10 (m, 6H), 2,06 - 1,59 (m, 4H). Nota: est es una mezcla de isómeros en una relación ~ 7:3. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₀FN₂O₃ (M + H)⁺, 319,1452; encontrado 319,1454.

Preparación del Compuesto 56, metil 2-cloroquinolina-6-carboxilato y el Compuesto 57, metil 4-cloroquinolina-6-carboxilato

35 Ácido 3-cloroperbenzoico (3,20 g, 13,9 mmol) se añadió a una solución de metil 6-quinolinacarboxilato (2,000 g, 10,68 mmol) en DCM seco (31 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar después hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM y se lavó con 10 % sulfito de sodio(ac.) (1x). La fase acuosa se extrajo con DCM (1x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (ac.) (1x), salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el intermedio 6-(metoxicarbonil)quinolina 1-óxido como un sólido de color canela. El N-óxido intermedio (2,07 g) se disolvió en DCM seco (27 mL), y a esto se añadió oxiclورو de fósforo (13,25 mL, 142,0 mmol) lentamente mientras se enfría el matraz en un baño de agua. Después de la adición el baño de agua se eliminó y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C toda la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con saturado NaHCO₃ (3x). La fase acuosa se hizo básica con NaOH 1 M, después se extrajo con EtOAc (1x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 10 a 3 % PE en tolueno y después cambiando a un gradiente de 5 a 10 % de EtOAc en tolueno. El primero en eluir fue el Compuesto 56 (458 mg, 20 %) como un sólido blancuzco seguido por el Compuesto 57 (1,146, 51 %) como un sólido amarillo pálido.

50 Compuesto 56: ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (ap dt, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₁H₉ClNO₂ (M + H)⁺, 222,0316; encontrado 222,0321.

55 Compuesto 57: ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 8,98 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

Preparación del Compuesto 58, metil 2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinolina-6-carboxilato

60 Una solución del Compuesto 56 (0,084 g, 0,38 mmol), N,N,N'-trimetiletlenodiamina (0,077g, 0,76 mmol, y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,76 mmol) en dioxano seco (2,0 mL) se calentó en el microondas a 150 °C por 3 horas, se enfrió, se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (1x), salmuera (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 5 a 16 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 83 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₂₂N₃O₂ (M + H)⁺, 288,1706; encontrado 288,1710.

Preparación del Compuesto 59, hidrocloreto del ácido 2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinolina-6-carboxílico

Una solución acuosa de NaOH (0,95 M, 1,93 mL, 1,84 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 58 (0,088 g, 0,31 mmol) en THF (2,0 mL), seguido por MeOH (0,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó con HCl 2M a ~ pH 3, después se concentró hasta secarse y se usó sin purificación adicional (contiene NaCl). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,73 (v br s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 2H), 7,43 (br s, 1H), 4,21 (br s, 2H), 2,86 (s, 6H). Tener en cuenta que las otras señales se esconden debajo del pico de agua grande. HRMS (ESI⁺): calcd for C₁₅H₂₀N₃O₂(M + H)⁺, 274,1550; found 274,1549.

Preparación del Compuesto 60, metil 2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolina-6-carboxilato

Una solución de pirrolidina (0,082 mL, 0,99 mmol), ácido clorhídrico (32 %, 0,097 mL, 0,99 mmol) y solución de formaldehído (37 %, 0,074 mL, 0,99 mmol) se preparó cuidadosamente y después se añade a una lechada de metil 2-metilquinolina-6-carboxilato (0,400 g, 1,99 mmol) en MeOH (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó después a 50 °C por 3 h y 20 min, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluye con agua, el pH se ajustó a 3-4 con HCl 2 M, se lavó con EtOAc (2x). La fase acuosa se hizo básica con NaOH 2 M, después se extrajo con DCM (2x). Esta fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 5 a 11 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (166 mg, 59 %) como un sólido púrpura pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₂) δ 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,60-3,35 (br m, 4H), 2,99 (br s, 4H), 2,03 (br s, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₁N₂O₂ (M + H)⁺, 285,1598; encontrado 285,1599.

Preparación del Compuesto 61, hidrocloreto de metil 2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolina-6-carboxilato

LiOH (0,99 M, 0,245 mL, 0,24 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 60 (0,034 g, 0,12 mmol) en THF (1,5 mL), seguido por MeOH (0,3 mL). Apareció un precipitado y por lo tanto se añadió agua adicional (0,20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 23,5 h, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con agua, se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 2 M, y después se concentró hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (contiene LiCl) el cual se usó sin purificación adicional. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₁₉N₂O₂ (M + H)⁺, 271,1441; encontrado 271,1442.

Preparación del Compuesto 62,^{6,7} 2-(azetidín-1-il)etanol

Trietilamina (0,271 mL, 1,93 mmol) se añadió a una solución de azetidina (0,118 mL, 1,75 mmol) en DCM seco (3,6 mL). La mezcla de reacción se agitó por 30 min a temperatura ambiente, antes de añadir acetoxiacetil cloruro (0,188 mL, 1,75 mmol) lentamente en forma de gotas, mientras el matraz se enfriaba en un baño de agua. Durante la adición se formó un precipitado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se filtró, y el filtrado se lavó con agua (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dejando el intermedio 3 2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil acetato como un aceite amarillo muy pálido. Una solución de este intermedio (0,275 g, 1,75 mmol) en THF seco (2,9 mL) se añadió en forma de gotas a LiAlH₄ (1 M en THF, 1,925 mL, 1,925 mmol) a 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar después hasta la temperatura ambiente y se agitó por 1h 40 min, después de lo cual se añadió agua (73 uL) en forma de gotas mientras el matraz de reacción se enfriaba en un baño de agua, seguido por 10 % NaOH(ac.) (73 uL), y 4-5 mL Et₂O y la mezcla se agitó después a temperatura ambiente por 1 hora. Después se añadió agua (219 uL) y la mezcla se filtró a través de celita con Et₂O, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (135 mg, 76 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,29 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 2,37 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,92 (p, J = 6,9 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₅H₁₂NO (M + H)⁺, 102,0913; encontrado 102,0912.

Preparación del Compuesto 63, 2-(2-(azetidín-1-il)etoxi)-6-bromoquinolina

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo el Compuesto 62 por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi-pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2 a 6 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo muy pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₂) δ 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 2H), 3,34 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 2,87 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,13 (p, J = 7,1 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₄H₁₆⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 307,0440; encontrado 307,0438.

Preparación del Compuesto 64, hidrocloreto del ácido 2-(2-(azetidín-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 63 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,12 (v br s, 1H), 11,20 (br s, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,69 - 4,62 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 4H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₇N₂O₃(M + H)⁺, 273,1234; encontrado 273,1236.

Preparación del Compuesto 65,⁸ 2-(2-metilpirrolidin-1-il)etanol

5 2-Bromoetanol (0,255 mL, 3,59 mmol) se añadió a una suspensión de 2-metilpirrolidina (0,360 mL, 3,52 mmol) y carbonato de potasio (0,536 g, 3,88 mmol) en acetonitrilo seco (6,2 mL). La mezcla de reacción se calentó después a reflujo toda la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró. A esto se
 10 añadió Et₂O, se extrajo con HCl 1 M (2x). La fase acuosa se hizo básica (pH > 12) con NaOH sólido, después se extrajo con DCM (3x). Esta fase orgánica se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (351 mg, 77 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₂) δ 3,64 (td, J = 10,2, 3,7 Hz, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 3,15 (ddd, J = 9,1, 8,0, 3,1 Hz, 1H), 2,97 (ddd, J = 12,2, 9,9, 5,1 Hz, 1H), 2,81 (br s, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,27 (dt, J = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,15 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,40 (dddd, J = 12,4, 10,2, 8,3, 6,1 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,1 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₇H₁₆NO (M + H)⁺, 130,1226; encontrado 130,1229.

Preparación del Compuesto 66, 6-bromo-2-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etoxi)quinolina

15 Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo el Compuesto 65 por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi-pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 3 a 8 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja muy pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₂) δ 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,63-4,58 (m, 2H), 3,35 - 3,22 (m, 2H), 2,57 (dt, J = 12,0, 5,4 Hz, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,30 (q, J = 8,9 Hz, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,77-
 20 1,68 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 335,0754; encontrado 335,0753.

Preparación del Compuesto 67, hidrocloreuro del ácido 2-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxílico

25 Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 66 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,10 (br s, 1H), 10,99 (br s, 1H), 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,85-4,81 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,47 (br s, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LRMS (ESI⁺) (M + H)⁺: 301,29.

Preparación del Compuesto 68, hidrocloreuro del ácido 2-(2-(dimetilamino)etoxi)quinolina-6-carboxílico

35 N,N-Dimetiletanolamina (0,102 mL, 1,02 mmol) se añadió a una suspensión de NaH (60 %, 0,041 g, 1,02 mmol) en dioxano seco (1,75 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 35 min antes de añadir el Compuesto 17 (0,060 g, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó después a 60 °C por 1 h 35 min y en ese momento se añadió dioxano adicional (2,0 mL) para ayudar a agitar la mezcla espesa. La mezcla de reacción se calentó después a 80 °C por 4 h, y después a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con agua, se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 2 M, y después se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (contains NaCl). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 2H), 3,56 (br s, 2H), 2,83 (br s, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₄H₁₇N₂O₃ (M + H)⁺, 261,1234; encontrado 261,1235.

Preparación del Compuesto 69, 6-bromo-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina

45 Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo 4-(2-hidroxi)etilpirrolidina por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi-pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 3 a 6 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo muy pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₂) δ 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 4H), 1,86 - 1,77 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₈⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 321,0597; encontrado 321,0587.

Preparación del Compuesto 70, hidrocloreuro del ácido 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxílico

55 Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 69 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,12 (v br s, 1H), 11,22 (br s, 1H), 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 2H), 3,68 - 3,56 (m, 4H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₁₉N₂O₃ (M + H)⁺, 287,1390; encontrado 287,1380.

60 Preparación del Compuesto 71, metil 2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)quinolina-6-carboxilato

Una solución del Compuesto 56 (0,103 g, 0,464 mmol), metil[2-(pirrolidin-1-il)etil]amina (0,119 g, 0,928 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,93 mmol) en dioxano seco (2,0 mL) se calentó en un microondas a 150 °C por 2,5 h, se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (1x), salmuera (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material
 65 crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 5 a 13 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 89 %) como un sólido amarillo-marrón pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₂) δ

8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,20 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,08 (brs, 4H). Los protones restantes aparecieron como una joroba extremadamente ancha de aproximadamente 3,75-2,75 ppm que no se pudo integrar con precisión. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₄N₃O₂ (M + H)⁺, 314,1863; encontrado 314,1864.

5

Preparación del Compuesto 72, hidrocloreto del ácido 2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)quinolina-6-carboxílico

NaOH (0,99 M, 2,40 mL, 2,37 mmol) se añadió a una suspensión del Compuesto 71 (0,124 g, 0,396 mmol) en THF (4,0 mL), seguido por MeOH (1,25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 2 M, después se concentró hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (contiene NaCl). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,09, (v br s, 1H), 11,15 (v br s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,44 (v br s, 2H), 4,20 (br s, 2H), 3,88 (br s, 4H), 3,56 (br s, 2H), 3,47 (br s, 3H), 3,12 (br s, 2H), 2,11 - 1,76 (br m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₂N₃O₂ (M + H)⁺, 300,1706; encontrado 300,1705.

10

15

Preparación del Compuesto 73, (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil acetato

2-Bromoetil acetato (1,535 mL, 13,54 mmol) se añadió en forma de gotas a una mezcla de (R)-3-hidroxi-pirrolidina HCl (1,568 g, 12,31 mmol) y carbonato de potasio (5,10 g, 36,9 mmol) en acetonitrilo seco (35 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6,5 h, se enfrió, se filtró (lavado con EtOAc), y el filtrado se concentró, se diluyó con DCM, y se lavó con agua (1x). La fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,364 g, 64 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,36-4,32 (m, 1H), 4,19 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,93 (td, $J = 8,6, 5,2$ Hz, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 3H), 2,59 (dd, $J = 10,0, 5,1$ Hz, 1H), 2,36 (td, $J = 8,9, 6,3$ Hz, 1H), 2,18 (dddd, $J = 13,9, 8,7, 7,1, 5,2$ Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,79 - 1,71 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₈H₁₆NO₃ (M + H)⁺, 174,1125; encontrado 174,1128.

20

25

Preparación del Compuesto 74, (S)-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil acetato

Trifluoruro de N, N-dietilaminosulfuro (2,58 ml, 19,5 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del Compuesto 73 (1,35 g, 7,81 mmol) en DCM seco (35 ml) a -78 °C. Al completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por 3h, después se enfrió a -5 a -10 °C, y se apagó con MeOH, se lavó con saturado NaHCO₃(ac.) (2x). Se añadió NaOH 1 M a la fase acuosa para asegurar pH >10, después se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 1 a 4 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (418 mg, 31 %) como un aceite marrón. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 5,17 (dddt, $J = 55,6, 6,6, 5,0, 1,8$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,95 - 2,72 (m, 5H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,20 - 1,98 (m, 2H), 2,07 (3H, s). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₈H₁₅FNO₂ (M + H)⁺, 176,1081; encontrado 176,1084.

30

35

Preparación del Compuesto 75, (S)-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etanol

Una cantidad catalítica de NaOMe (suficiente para hacer que la solución sea básica) se añadió a una solución del Compuesto 74 (0,416 g, 2,37 mmol) en MeOH seco (15 mL). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se concentró, y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con saturado NaHCO₃(ac.) (1x). La fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 60 %) como un aceite marrón oscuro. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 5,25 - 5,10 (m, 1H), 3,64 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 2H), 2,80 (ddd, $J = 30,4, 11,6, 5,0$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 6,1, 4,8$ Hz, 2H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,22 - 1,99 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₆H₁₃FNO (M + H)⁺, 134,0976; encontrado 134,0974.

40

45

Preparación del Compuesto 76, (S)-6-bromo-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)quinolina

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo el Compuesto 75 por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi-pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 1 a 2 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,19 (dddt, $J = 55,6, 6,6, 5,0, 1,8$ Hz, 1H), 4,66-4,57 (m, 2H), 3,04 - 2,87 (m, 5H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,25 - 2,01 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₇⁷⁹BrFN₂O (M + H)⁺, 339,0503; encontrado 339,0500.

50

55

Preparación del Compuesto 77, hidrocloreto del ácido (S)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 76 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,12 (br s, 1H), 11,79 (br s, 0,5H), 11,44 (br s, 0,5H), 8,59 (s, 1H), 8,49-8,46 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 5,56 - 5,36 (m, 1H), 4,88 - 4,74 (m, 2H), 4,04 - 3,85 (m, 1H), 3,83 - 3,65 (m, 3H), 3,62-3,35 (m, 2H), 2,40 - 2,06 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₁₈FN₂O₃ (M + H)⁺, 305,1296; encontrado 305,1296.

60

65

Preparación del Compuesto 78, 4-(2-((6-bromoquinolin-2-il)oxi)etil)morfolina

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo 4-(2-hidroxietil)morfolina por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi-pirrolidina. El producto precipitó como un sólido rosa pálido después de la adición de agua, y se aisló por filtración y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, COCl₃) δ 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,77 - 3,71 (m, 4H), 2,84 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₈⁷⁹BrN₂O₂ (M + H)⁺, 337,0546; encontrado 337,0544.

Preparación del Compuesto 79, hidrocloreto del ácido 2-(2-morfolinoetoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 78 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,87 (br s, 1H), 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,91 - 4,85 (m, 2H), 3,99 - 3,85 (m, 4H), 3,66 - 3,59 (m, 4H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,25-3,17 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₁₉N₂O₄ (M + H)⁺, 303,1339; encontrado 303,1340.

Preparación del Compuesto 80, metil 2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxilato

Pirrolidina (0,144 mL, 1,74 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 13 (0,25 g, 1,16 mmol) en DCM seco (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 h, antes de añadir NaBH(OAc)₃ (0,369 g, 1,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃(ac.) saturado (1x). La fase acuosa se extrajo con DCM (1x). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2 a 5 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (225 mg, 72 % como un sólido marrón). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,32 - 8,24 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (v br s, 1H), 4,14 (br s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,83 (v br s, 4H), 1,94 (br s, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₁₉N₂O₂ (M + H)⁺, 271,1441; encontrado 271,1444.

Preparación del Compuesto 81, hidrocloreto del ácido 2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxílico

NaOH (1,018 M, 2,29 mL, 2,33 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 80 (0,210 g, 0,777 mmol) en THF (3,0 mL), seguido por MeOH (1,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después se calentó a 35 °C por 23 h, se enfrió, se concentró para eliminar THF y MeOH. La fase acuosa restante se lavó con EtOAc (1x), se acidificó hasta pH 3 con HCl 2 M. Se formó un precipitado, que se filtró y se desechó. El filtrado se concentró luego hasta secarse para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₇N₂O₂ (M + H)⁺, 257,1284; encontrado 257,1284.

Preparación del Compuesto 82, metil 4-metoxiquinolina-6-carboxilato

Metóxido de sodio (0,195 g, 3,61 mmol) se añadió a una suspensión del Compuesto 57 (0,200 g, 0,902 mmol) en MeOH seco (5,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 19 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después 4 M HCl en dioxano (2,26 mL, 9,02 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C por 6 h, se enfrió, se concentró, se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (1x). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (1x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (186 mg, 95 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,83 (br d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,99 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₁₂NO₃(M + H)⁺, 218,0812; encontrado 218,0818.

Preparación del Compuesto 83, hidrocloreto del ácido 4-metoxiquinolina-6-carboxílico

LiOH (0,97 M, 1,424 mL, 1,381 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 82 (0,050 g, 0,23 mmol) en THF (2,0 mL) y MeOH (0,40 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con agua, y se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó a ~ pH 2 con HCl 2 M, después se concentró hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido higroscópico de color marrón pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,20 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₁H₁₀NO₃ (M + H)⁺, 204,0655; encontrado 204,0658.

Preparación del Compuesto 84, 2-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol

Una mezcla de DL-alaninol (0,500 g, 6,66 mmol), 1,4-dibromobutano (1,51 g, 6,99 mmol), bicarbonato de sodio (1,23 g, 14,6 mmol), y tamices moleculares 3 Å (en polvo) en tolueno seco (5,4 mL) se calentó hasta reflujo por 22,5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró para eliminar sólidos. El filtrado se concentró, se volvió a disolver en DCM, se lavó con NaOH 1 M (1x). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Este material impuro se disolvió en 0,5 M HCl, y se lavó con DCM (1x). La fase acuosa se hizo básica (pH > 12) con NaOH 1 M, después se extrajo con DCM (6x). Esta última fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (417 mg, 48 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,60 (dd, J = 10,4, 4,5 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,4, 6,3 Hz, 1H), 2,92 (br s, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H),

2,61-2,56 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 4H), 1,04 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₇H₁₆NO (M + H)⁺, 130,1226; encontrado 130,1228.

Preparación del Compuesto 85, 6-bromo-2-(2-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina

5

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo el Compuesto 84 for (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi-pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 3 a 15 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 11,0, 4,3$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 11,0, 5,6$ Hz, 1H), 2,81 - 2,66 (m, 5H), 1,84-1,79 (m, 4H), 1,30 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 335,0754; encontrado 335,0750.

10

Preparación del Compuesto 86, hidrocloreuro del ácido 2-(2-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxílico

15

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 85 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,12 (v br s, 1H), 11,32 (br s, 1H), 8,59 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,79 - 4,67 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,04 - 1,83 (m, 4H), 1,46 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₁N₂O₃ (M + H)⁺, 301,1547; encontrado 301,1546.

20

Preparación del Compuesto 87, etil 2-(2-(dimetilamino)etil)quinolina-6-carboxilato

25

Se preparó una solución de Me₂NH.HCl (0,190 g) y solución de formaldehído (37 %, 0,175 mL). 68 uL de esto se añadió a etil 2-metilquinolina-6-carboxilato (0,200 g, 0,929 mmol), seguido por una cantidad mínima de MeOH (<0,1 mL) para permitir agitar la mezcla. La mezcla de reacción se calentó después a 50 °C por 110 min, y después a temperatura ambiente por 2 h, se diluyó con agua, y se lavó con éter de dietilo (2x). La fase acuosa se hizo básica con NaOH 1 M, después se extrajo con EtOAc (2x). Esta fase orgánica se lavó con salmuera (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 1 a 4,5 % MeOH en DCM que contiene 1 % 2 M NH₃ en MeOH para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 31 %) como un aceite amarillo muy pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,45 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₂₁N₂O₂ (M + H)⁺, 273,1598; encontrado 273,1597.

30

35

Preparación del Compuesto 88, hidrocloreuro del ácido 2-(2-(dimetilamino)etil)quinolina-6-carboxílico

LiOH (1,984 M, 0,108 mL, 0,215 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 87 (0,039 g, 0,14 mmol) en THF (2,0 mL) y MeOH (1,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h. Se añadió LiOH adicional (1,984 M, 0,108 mL, 0,215 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h, después agua (1 mL) se añadió y la mezcla de reacción se agitó por otras 24 h adicionales. NaOH (3,0 M, 0,048 mL) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h antes de añadir NaOH adicional (3,0 M, 0,010 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5,5 h, se concentró para eliminar el solvente orgánico, se diluyó con agua, se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 2 M, después se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (contiene LiCl y NaCl) y se usó sin purificación adicional. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₄H₁₇N₂O₂ (M + H)⁺, 245,1284; encontrado 245,1282.

40

45

Preparación del Compuesto 89, 6-(etoxicarbonil)-2-metilquinolina 1-óxido

Ácido 3-Cloroperbenzoico (0,695 g, 3,02 mmol) se añadió a una solución de etil 2-metilquinolina-6-carboxilato (0,500 g, 2,323 mmol) en DCM seco (7 mL) a 0 °C. La mezcla rxn se dejó calentar después hasta la temperatura ambiente, se agitó toda la noche, se lavó con 10 % sulfito de sodio (1x), saturado NaHCO₃ (1x), salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 80 a 100 % de EtOAc en PE, y después de 0 a 10 % MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (463 mg, 86 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 9,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,46 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₃H₁₄NO₃ (M + H)⁺, 232,0976; encontrado 232,0976.

50

55

Preparación del Compuesto 90, etil 2-((tosiloxi)metil)quinolina-6-carboxilato

Una una solución del Compuesto 89 (0,274 g, 1,18 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL) a 0 °C se añadió K₂CO₃ (0,246 g, 1,78 mmol) seguido por cloruro de p-toluenosulfonilo (0,271 g, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 5 h 45 min, se diluyó con NaHCO₃ saturado, se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se lavó con agua (1x), salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 14 a 28 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (186 mg, 41 %) como un sólido naranja. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,34 - 8,25 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,86 (d,

60

65

ES 2 730 705 T3

$J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,45 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₁H₂₀NO₅S (M + H)⁺, 386,1057; encontrado 386,1071.

Preparación del Compuesto 91, etil 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxilato

5 a una solución del Compuesto 90 (0,080 g, 0,21 mmol) en THF seco (1,5 mL) se añadió 1-metilpiperazina (0,058 mL, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 h 45 min, después a temperatura ambiente por 2 h, se concentró, se añadió EtOAc, se lavó con agua (1x), NaHCO₃ (1x). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 98 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,45 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,61 (br s, 4H), 2,49 (br s, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₄N₃O₂ (M + H)⁺, 314,1863; encontrado 314,1871.

Preparación del Compuesto 92, dihidrocloruro del ácido 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxílico

15 NaOH (0,82 M, 0,735 mL, 0,60 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 91 (0,063 g, 0,20 mmol) en THF (1,0 mL). MeOH (0,25 mL) se añadió después y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con agua, se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó con HCl 2M hasta pH 2-3, después se concentró hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (contains NaCl) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,33 (v br s, 1H), 11,77 (br s, 1H), 8,72 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,53 (br s, 2H), 3,83 - 3,45 (br m, 8H), 2,80 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₂₀N₃O₂ (M + H)⁺, 286,1550; encontrado 286,1553.

Preparación del Compuesto 93, metil 6-(tiazol-4-ilmetoxi)nicotinato

25 4-(Hidroximetil)-1,3-tiazol (0,187 mL, 2,17 mmol) se añadió a una suspensión de NaH (60 %, 0,054 g, 2,3 mmol) en THF seco (6 mL) a 0 °C. Después de pocos minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó por 20 min antes de añadir metil 6-cloropiridina-3-carboxilato (0,339 g, 1,97 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4,5 h, se enfrió, se concentró, se añadió agua y NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 20 a 25 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (106 mg, 22 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,87-8,84 (m, 2H), 8,18 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₁H₁₁N₂O₃S (M + H)⁺, 251,0485; encontrado 251,0487.

Preparación del Compuesto 94, ácido 6-(tiazol-4-ilmetoxi)nicotínico

40 LiOH (1,42 M, 0,580 mL, 0,823 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 93 (0,103 g, 0,412 mmol) en THF (2,5 mL), seguido por MeOH (0,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con agua, se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2-3 con HCl 2M y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 87 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,08 (br s, 1H), 9,12 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,8, 0,6$ Hz, 1H), 5,53 (s, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₀H₉N₂O₃S (M + H)⁺, 237,0328; encontrado 237,0329.

Preparación del Compuesto 95, etil 2-((dimetilamino)metil)quinolina-6-carboxilato

50 Una solución del Compuesto 90 (0,062 g, 0,16 mmol) en dimetilamina (2,0 M en THF, 1 mL, 2,0 mmol) se calentó en un microondas a 60 °C por 1 h, se enfrió, se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (1x), NaHCO₃ (1x). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 100 %) como un aceite de naranja. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Preparación del Compuesto 96, hidrocloreuro del ácido 2-((dimetilamino)metil)quinolina-6-carboxílico

60 NaOH (1,04 M, 0,304 mL, 0,317 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 95 (0,041 g, 0,16 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después se añadió agua (0,5 mL) y NaOH (1,15 M, 0,276 mL, 0,317 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 h, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con agua, se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con 2 M y después se concentró hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (contiene NaCl) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,42 (br s, 2H), 2,70 (s, 6H).

65 Preparación del Compuesto 97, 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanol

2-Bromoetanol (0,164 mL, 2,31 mmol) se añadió a una suspensión de hidrocloreto de 4,4-difluoropiperidina (0,354 g, 2,25 mmol) y carbonato de potasio (0,683 g, 4,94 mmol) en acetonitrilo seco (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo toda la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró. Se añadió éter de dietilo, se extrajo con HCl 1 M (2x). La fase acuosa se hizo básica (pH > 12) con sólido NaOH, después se extrajo con DCM (3x). Esta fase orgánica se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (216 mg, 58 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,79 (br t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,92 (br s, 4H), 2,82 (br s, 2H), 2,23 (br s, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₇H₁₄F₂NO (M + H)⁺, 166,1038; encontrado 166,1041.

Preparación del Compuesto 98, 6-bromo-2-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)quinolina

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo el Compuesto 97 por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxipirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 5 a 9 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,63 (br s, 2H), 2,91 (br s, 2H), 2,73 (br s, 4H), 2,04 (br s, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₁₈⁷⁹BrF₂N₂O (M + H)⁺, 371,0565; encontrado 371,0563.

Preparación del Compuesto 99, hidrocloreto del ácido 2-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 98 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,09 (br s, 1H), 11,93, (br s, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,71 (br s, 2H), 3,63 (br s, 2H), 2,78 (br s, 4H), 2,10 (br s, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₁₉F₂N₂O₃(M + H)⁺, 337,1358; encontrado 337,1356.

Preparación del Compuesto 100, 9 1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ol

Pirrolidina (0,517 mL, 6,20 mmol) se añadió a una solución de óxido de propileno (0,361 mL, 5,17 mmol) en agua (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temp. por un par de minutos, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó toda la noche, se diluyó con un poco de agua, se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (478 mg, 72 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,83-3,75 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,53 (dd, J = 11,9, 10,5 Hz, 1H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,24 (dd, J = 12,0, 2,9 Hz, 1H), 1,80-1,73 (m, 4H), 1,13 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Preparación del Compuesto 101, 6-bromo-2-((1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)oxi)quinolina

Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo el Compuesto 100 por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxipirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 3 a 13 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,67 - 5,60 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 12,6, 7,0 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 12,6, 5,0 Hz, 1H), 2,65-2,57 (m, 4H), 1,78-1,72 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,2 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₂₀⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 335,0754; encontrado 335,0752.

Preparación del Compuesto 102, hidrocloreto del ácido 2-((1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)oxi)quinolina-6-carboxílico

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 101 por el Compuesto 3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,70 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,79-5,72 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 4H), 3,15 (br s, 2H), 1,97 (br s, 2H), 1,89 (br s, 2H), 1,44 (d, J = 6,2 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₁N₂O₃ (M + H)⁺, 301,1547; encontrado 301,1543.

Ejemplo 89 - preparación de 2-(2-aminoetoxi)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida

Ácido trifluoroacético (0,75 mL) se añadió a una solución del Ejemplo 21 (0,039 g, 0,065 mmol) en DCM seco (0,75 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 75 min, se concentró, se añadió DCM y se concentró de nuevo. Se diluyó con una pequeña cantidad de MeOH, y después se añadió lentamente NaHCO₃ medio saturado. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando 10 % MeOH en DCM y después un gradiente de 5 a 9 % 2 M NH₃/MeOH para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 68 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,07 (s, 2H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,33-4,28 (m, 4H), 2,99 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H). LRMS (ESI⁺): 499,26.

Preparación del Compuesto 103, metil 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoato

65

Una mezcla de metil 4-hidroxibenzoato (0,200 g, 1,315 mmol), 2-(bromometil)piridina hidrobromuro (0,366 g, 1,45 mmol), y carbonato de potasio (0,545 g, 3,94 mmol) en DMF seca (5,0 mL) se calentó gradualmente a 60 °C. por 2,5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (299 mg, 94 %) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,74 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₄H₁₃NO₃ (M + H)⁺, 244,0968; encontrado 244,0965.

Preparación del Compuesto 104, ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoico

LiOH (1,345 M, 1,803 mL, 2,425 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 103 (0,295 g, 1,21 mmol) en THF (6,0 mL), seguido por MeOH (3,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 días, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó con HCl 2M hasta pH 3 y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (244 mg, 88 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,66 (br s, 1H), 8,59 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (br d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (ddd, J = 7,7, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₃H₁₂NO₃ (M + H)⁺, 230,0812; encontrado 230,0811.

Preparación del Compuesto 105, metil 4-(tiazol-5-ilmetoxi)benzoato

Diisopropil azodicarboxilato (0,531 mL, 2,56 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de metil 4-hidroxibenzoato (0,300 g, 1,97 mmol), 5-(hidroximetil)-1,3-tiazol (0,172 mL, 1,97 mmol), y trifenilfosfina (0,672 g, 2,56 mmol) en THF seco (5,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar después hasta la temperatura ambiente, se agitó toda la noche y se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1 M (1x), salmuera (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 28 a 40 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (436 mg, 89 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,95 - 7,94 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,35 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₁₂NO₃S (M + H)⁺, 250,0532; encontrado 250,0533.

Preparación del Compuesto 106, ácido 4-(tiazol-5-ilmetoxi)benzoico

LiOH (1,345 M, 2,51 mL, 3,38 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 105 (0,421 g, 1,69 mmol) en THF (8,0 mL), seguido por MeOH (2,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 22 h, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con un poco de agua, y se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2 con HCl 2M y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (335 mg, 84 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₁H₁₀NO₃S (M + H)⁺, 236,0376; encontrado 236,0375.

Preparación del Compuesto 107, metil 2-cloro-4-metoxiquinolina-6-carboxilato

mCPBA (0,185 g, 0,802 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 82 (0,134 g, 0,617 mmol) en DCM seco (2,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó después hasta la temperatura ambiente y se agitó por 20 h se diluyó con DCM, se lavó con 10 % sulfito de sodio (1x). La fase acuosa se extrajo con DCM (1x). Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ (1x), salmuera (1x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio 4-metoxi-6-(metoxicarbonil)quinolina 1-óxido como un sólido amarillo. El N-óxido intermedio se disolvió en DCM seco (2,0 mL) y a esto se añadió oxiclورو de fósforo (0,765 mL, 8,20 mmol) lentamente mientras se enfriaba el matraz en un baño de agua (exoterma). La mezcla de reacción se calentó después a 50 °C por 17 h, y después a 55 °C por 6 h antes de añadir POCl₃ adicional (0,29 mL, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C por 18 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ (3x). La fase acuosa se hizo básica con NaOH 1 M, después se extrajo con EtOAc (1x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 11 a 17 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (99 mg, 64 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₁₁³¹ClNO₃ (M + H)⁺, 252,0422; encontrado 252,0428.

Preparación del Compuesto 108, ácido 4-metoxi-2-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxílico

NaH (60 % en aceite mineral, 0,014 g, 0,60 mmol) se añadió a 2-metoxietanol (0,75 ml, 9,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por unos pocos minutos, después a temperatura ambiente por 20-25 min antes de añadir el Compuesto 107 (0,050 g, 0,20 mmol). La suspensión resultante se calentó después a 70 °C por 24 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 3 con HCl 2 M. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2 a 5 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 29 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,70 - 4,64

(m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,83 - 3,78 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₄H₁₆NO₅ (M + H)⁺, 278,1023; encontrado 278,1024.

Preparación del Compuesto 109, 6-carboxiquinolina 1-óxido

5 NaOH (0,92 M, 1,605 mL, 1,48 mmol) se añadió a una solución de 6-(metoxicarbonil)quinolina 1-óxido (0,1 g, 0,492 mmol), se sintetizó como se describió para los Compuestos 56 y 57) en THF (3 mL), seguido por MeOH (0,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con agua, se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó con HCl 2M hasta pH 2-3, y el sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 85 %) como un sólido blancuzco. 10
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,53 (br s, 1H), 8,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 6,2, 0,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,5, 6,1 Hz, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₀H₈NO₃ (M + H)⁺, 190,0499; encontrado 190,0506.

15 Preparación del Compuesto 110, metil 4-cianoquinolina-6-carboxilato

Una mezcla del Compuesto 57 (0,200 g, 0,902 mmol), Zn(CN)₂ (0,212 g, 1,80 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (0,104 g, 0,0900 mmol) en DMF seca (2,3 mL) se calentó en un reactor de microondas a 160 °C por 30 min, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celita, se diluyó además con tolueno, se lavó con agua (2x), salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se añadió heptano y se concentró (2x) para eliminar la DMF residual. El material crudo se combinó con el crudo de una reacción separada (escala de 0,23 mmol) y se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 22 a 25 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (213 mg, 89 %) como un sólido blancuzco. 20
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₉N₂O₂ (M + H)⁺, 213,0658; encontrado 213,0663.

Preparación del Compuesto 111, ácido 4-cianoquinolina-6-carboxílico

30 Una solución de LiOH (0,93 M), 2,05 ml, 1,91 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 110 (0,207 g, 0,975 mmol) en THF (7 mL), seguido por MeOH (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió LiOH adicional (0,769M, 2,7 ml, 2,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h, se concentró para eliminar los solventes orgánicos y se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2-3 con HCl 2 M, y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó. El material crudo se suspendió en MeOH caliente, se enfrió, y el sólido se aisló por filtración, y se lavó con MeOH y se secó para proporcionar el compuesto del título, como una mezcla con la amida de la hidrólisis de nitrilo. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₁H₇N₂O₂ (M + H)⁺, 199,0502; encontrado 199,0502.

Preparación del Compuesto 112, metil 6-(piridin-2-ilmetoxi)nicotinato

40 2-(Hidroximetil)piridina (0,169 mL, 1,75 mmol) se añadió a una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 0,044 g, 1,8 mmol) en THF seco (4,5 mL) a 0 °C. Después de unos pocos minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó por 20 min antes de añadir metil 6-cloropiridina-3-carboxilato (0,250 g, 1,46 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 h (poco después de calentar, se agregaron 3 ml adicionales de THF para ayudar a que la mezcla de reacción espesa se agitera eficientemente). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, se añadió agua y NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 25 a 50 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (104 mg, 29 %) como un sólido blanco. 45
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,62 (ddd, J = 4,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,70 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 7,6, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₃H₁₃N₂O₃ (M + H)⁺, 245,0921; encontrado 245,0922.

Preparación del Compuesto 113, ácido 6-(piridin-2-ilmetoxi)nicotínico

55 LiOH (1,345 M, 0,615 mL, 0,827 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 112 (0,101 g, 0,414 mmol) en THF (2 mL), seguido por MeOH (0,6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 26 h, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con agua, y se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2-3 con HCl 2 M, y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 83 %) como un sólido blanco. 60
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,07 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,56 (ddd, J = 5,0, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₁₁N₂O₃ (M + H)⁺, 231,0764; encontrado 231,0760.

Preparación del Compuesto 114, 6-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina

65

ES 2 730 705 T3

5 Una solución de 6-bromo-2-cloroquinolina (0,200 g, 0,825 mmol) y 1-metilpiperazina (0,459 mL, 4,12 mmol) en dioxano seco (4 mL) se calentó a reflujo por 19 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (1x), salmuera (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 2 a 4 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (236 mg, 93 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 4H), 2,58 - 2,51 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₄H₁₇⁷⁹BrN₃ (M + H)⁺, 306,0600; encontrado 306,0587.

10 Preparación del Compuesto 115, hidrocloreto del ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-6-carboxílico

15 Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 114 por el Compuesto 3. Después de acidificar la fase acuosa esta se cargó en una columna rápida de NH₂, se eluyó primero con agua, y después HCl 1 M. Las fracciones de HCl se concentraron para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 9 %) como una película amarillo-marrón. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,56 (br s, 1H), 8,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (br d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,42 (br d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,72 (br d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₇N₃O₂ (M + H)⁺, 272,1394; encontrado 272,1393.

Preparación del Compuesto 116, 4-(6-bromoquinolin-2-il)morfolina

20 Una solución de 6-bromo-2-cloroquinolina (0,200 g, 0,825 mmol) y morfolina (0,719 mL, 8,25 mmol) en dioxano seco (3,5 mL) se calentó a reflujo toda la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2x), salmuera (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 25 a 33 % de EtOAc en PE para proporcionar el compuesto del título (231 mg, 96 %) como un sólido naranja pálido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 4H), 3,73 - 3,69 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₃H₁₄⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 293,0284; encontrado 293,0283.

Preparación del Compuesto 117, ácido 2-morfolinoquinolina-6-carboxílico

30 Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 116 por el Compuesto 3. Después de la acidificación de la fase acuosa, esta se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando PE:EtOAc 1:1 + 0,5 % AcOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. LRMS (ESI⁺): 259,21

35 Preparación del Compuesto 118, metil 6-(metilcarbamoil)nicotinato

40 Una suspensión de dimetil 2,5-piridinadicarboxilato (0,500 g, 2,56 mmol) y MgCl₂ (0,122 g, 1,28 mmol) en THF seco (10 mL) se agitó a temperatura ambiente por 5 min, después metilamina (2,0 M en THF, 2,56 mL, 5,1 mmol) se añadió en forma de gotas durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3,5 h, después de lo cual se añadió agua (5 mL) y después HCl 1 M (2,6 mL). El pH se ajustó a 6 con NaOH 1 M, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica se lavó con salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (485 mg, 97 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 8,05 (br s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,06 (d, J = 5,1 Hz, 3H). LRMS (ESI⁺): 195,09.

45 Preparación del Compuesto 119, ácido 6-(metilcarbamoil)nicotínico

50 LiOH (1,984 M, 3,13 mL, 6,22 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 118 (0,483 g, 2,49 mmol) en THF (13 mL) y MeOH (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se diluyó con agua, y se lavó con EtOAc (1x). La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 2 M, y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (321 mg, 72 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,67 (br s, 1H), 9,07 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,95-8,91 (m, 1H), 8,43 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 4,9 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₈H₉N₂O₃ (M + H)⁺, 181,0608; encontrado 181,0608.

55 Preparación del Compuesto 120, terc-butil 3-((6-bromoquinolin-2-il)oxi)propil)carbamato

60 Este se preparó como para el Compuesto 3, sustituyendo terc-butil N-(3-hidroxi)propil)carbamato por (R)-(-)-1-metil-3-hidroxi)pirrolidina. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 15 a 25 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,30 (br s, 2H), 2,01 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₂⁷⁹BrN₂O₃ (M + H)⁺, 381,0808; encontrado 381,0786.

Preparación del Compuesto 121, ácido 2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propoxi)quinolina-6-carboxílico

65

Este se preparó como para el Compuesto 4, sustituyendo el Compuesto 120 por el Compuesto 3. Después de la acidificación de la fase acuosa, esta se extrajo con DCM (3x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,63-4,58 (m, 2H), 3,32 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,03 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₃N₂O₅ (M + H)⁺, 347,1602; encontrado 347,1607.

Ejemplo 90 - preparación de N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida

Una solución de HATU (122 mg, 0,32 mmol) en DMA (1 mL) se añadió a una mezcla agitada del Compuesto 2 (70 mg, 0,25 mmol), ácido 2-(trifluorometil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (0,49 mmol) y DIPEA (0,172 mL, 0,98 mmol) en DMA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y después a 60 °C por 2 horas antes de dejarla enfriar. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido (67 mg, 55 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14,24 (s, 1H), 10,02 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 - 7,67 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,2 - 4,42 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 497,37.

Ejemplos 91 a 100

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 90, sustituyendo el ácido carboxílico apropiado por ácido 2-(trifluorometil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico.

Ejemplo 91, 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida

Ejemplo 92, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida

Ejemplo 93, N-(3-(4-hidroxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 94, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(fenilamino)nicotinamida

Ejemplo 95, 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxamida

Ejemplo 96, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)isonicotinamida

Ejemplo 97, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxamida

Ejemplo 98, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-morfolinoisonicotinamida

Ejemplo 99, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida

Ejemplo 100, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida

Tabla C

	¹ H NMR	Espect, de masas
40	Ejemplo 91 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 - 7,62 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 11,0 Hz, 1H), 4,14 - 4,47 (m, 4H), 1,99 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H) ⁻ = 459,55
45	Ejemplo 92 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 10,04 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 9,00 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,58 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23 - 4,4 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 430,4
50	Ejemplo 93 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,01 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,84 - 7,91 (m, 2H), 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,61 (m, 4H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,91 (m, 2H), 4,25 - 4,41 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 405,41
55	Ejemplo 94 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,8 (m, 2H), 7,48 - 7,65 (m, 3H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 481,44
60	Ejemplo 95 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,24 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,43 - 7,61 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,18 - 4,42 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H) ⁻ = 489

65

5

10

15

20

25

Ejemplo 96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,44 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,21 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,55 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H)- = 455
Ejemplo 97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,31 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 - 8,06 (d, 1H), 7,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,55 - 7,6 (m, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 11,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,45 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H)- = 427
Ejemplo 98	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,03 (m, 2H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 2,7, 2,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,55 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (m, 4H), 3,65 - 3,85 (m, 4H), 3,49 - 3,63 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H)- = 473
Ejemplo 99	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,66 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,16 - 4,43 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H)- = 442
Ejemplo 100	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,95 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,69 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 - 6,65 (m, 1H), 4,26 - 4,39 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).	m/z (ES-) (M-H)- = 427

30

35

40

Ejemplo 101 - preparación de N-(4-metil-3-(4-(tiazol-4-ilmetoxi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

HATU (0,321 g, 0,840 mmol) y DIPEA (0,368 mL, 2,11 mmol) se añadieron a una solución de ácido 4-(tiazol-4-ilmetoxi)benzoico (0,199 g, 0,840 mmol) en DMA (3 mL) bajo una atmósfera inerte y la reacción se mantuvo en agitación por 15 minutos. El Compuesto 2 (0,200 g, 0,700 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con agua y los sólidos se filtraron. Los sólidos se disolvieron en DMF y se purificaron por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (0,184 g, 52 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,14 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,06-7,94 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 2,1, 11,8 Hz, 2H), 7,64 - 7,43 (m, 3H), 7,26-7,10 (m, 3H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,45 - 4,13 (m, 4H), 2,19 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)+ = 502.

45

50

55

60

65

Ejemplos 102 a 112

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 101, sustituyendo el ácido carboxílico apropiado por ácido 4-(tiazol-4-ilmetoxi)benzoico.

Ejemplo 102, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(etilamino)nicotinamida

Ejemplo 103, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxamida

Ejemplo 104, 6-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)nicotinamida

Ejemplo 105, 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)isonicotinamida

Ejemplo 106, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinamida

Ejemplo 107, N-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)benzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 108, N-(4-metil-3-(6-metil-2-naftamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Ejemplo 109, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxamida

Ejemplo 110, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-metilquinolina-6-carboxamida

Ejemplo 111, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-(3-(dimetilamino)propilamino)-2-metilquinolina-6-carboxamida

Ejemplo 112, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)quinolina-6-carboxamida

ES 2 730 705 T3

Tabla D

	1H NMR	Espect, de masas
Ejemplo 102	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,00 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 5,4, 5,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,4 - 4,2 (m, 4H), 3,40 - 3,20 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,2, 7,2 Hz, 3H).	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 433
Ejemplo 103	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,32 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,92 - 7,71 (m, 3H), 7,65 - 7,44 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 - 6,88 (m, 2H), 4,41 - 4,18 (m, 4H), 2,97 (t, J = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 458
Ejemplo 104	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,00 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,40 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,48 (d, J = 8,39 Hz, 1H), 4,39 - 4,19 (m, 4H), 2,18 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 405
Ejemplo 105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 - 6,75 (m, 3H), 6,16 (s, 2H), 4,24 - 4,36 (m, 4H), 2,18 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 405
Ejemplo 106	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,90 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,47 - 8,54 (m, 1H), 8,31 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 1,7, 2,6 Hz, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 4H), 2,01 (s, 3H).	m/z (ES+), (M+H) ⁺ = 456
Ejemplo 107	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,1 - 8,15 (m, 2H), 7,98 - 8,05 (m, 2H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,1, 8,3 Hz, (d, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,8, 2,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,35 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).	m/z (ES+), (M+H) ⁺ = 455
Ejemplo 108	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 - 8,12 (m, 3H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,5 - 7,62 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,42 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).	m/z (ES+), (M+H) ⁺ = 453
Ejemplo 109	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 2,1, 8,5 Hz, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 471
Ejemplo 110	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,82, 8,76 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 7,45 - 7,62 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 5,25, 5,25 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,39 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,27 - 4,37 (m, 4H), 3,36 - 3,43 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,58 (t, J = 6,74, 6,74 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 6H).	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 540
Ejemplo 111	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,43 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,39 - 4,18 (m, 4H), 3,42 - 3,27 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,38 (t, J = 6,7, 6,7 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,83 (q, J = 6,7, 6,7, 6,7, 6,7 Hz, 2H).	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 554
Ejemplo 112	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,04 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 10,04 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,99 - 7,79 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,44 - 4,17 (m, 5H), 2,96 (s, 3H), 2,79 (dd, J = 4,4, 9,7 Hz, 2H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 1,91 - 2,05 (m, 1H).	m/z (ES+) (M+H) ⁺ = 566

Preparación del Compuesto 122, N-(3-Nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carboxamida

Ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxílico (3,13 g, 17,38 mmol) se disolvió en DMA (25 mL) y (7,57 mL, 43,44 mmol) y HATU (6,61 g, 17,38 mmol) se añadió bajo una atmósfera inerte. La reacción se mantuvo en agitación por 15 minutos y después se añadió 3-nitroanilina (2,0 g, 14,48 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se calentó por unas 16 horas adicionales a 40 °C y después se concentró al vacío y se añadió agua. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron en un horno al vacío. Los sólidos se agitaron en EtOAc por una hora y después se filtraron. El filtrado se evaporó y los sólidos se trituraron con DCM y luego se filtraron. Los sólidos recogidos se combinaron para proporcionar el material deseado como un sólido color crema (3,44 g, 79 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 4,33 (4H, tq), 7,03 (1H, d), 7,53 - 7,59 (2H, m), 7,65 (1H, t), 7,95 (1H, ddd), 8,20 (1H, ddd), 8,78 - 8,82 (1H, m), 10,48 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 301.

Preparación del Compuesto 123, N-(3-Aminofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carboxamida

Una mezcla del Compuesto 122 (2,75 g, 9,15 mmol), paladio (10 % en carbono, 0,487 g) en etanol (25 mL) / EtOAc (25 mL) / THF (25 mL) se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la celita se lavó con THF. El filtrado y los lavados se combinaron y evaporaron para proporcionar el material deseado como una espuma de color marrón claro (2,62 g, 106 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 4,28 - 4,35 (4H, m), 5,02 (2H, s), 6,30 (1H, ddd), 6,85 (1H, ddd), 6,96 (2H, dt), 7,09 (1H, t), 7,49 (2H, qd), 9,72 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 271.

Ejemplo 113, N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

Ácido 2-metilquinolina-6-carboxílico (0,291 g, 1,55 mmol) se disolvió en DMA (3 mL) y se puso bajo una atmósfera inerte. DIPEA (0,677 mL, 3,88 mmol) y HATU (0,591 g, 1,55 mmol) se añadieron y la reacción se agitó por 15 minutos. El Compuesto 123 (0,350 g, 1,29 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y los sólidos se filtraron. Los sólidos se disolvieron en DMF y se purificaron por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido (0,117 g, 21 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,38 - 8,30 (m, 1H), 8,22 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,41 (m, 5H), 7,32 (t, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,22 (m, 4H), 2,70 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 440.

Ejemplo 114 - preparación de N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida

HATU (695 mg, 1,83 mmol) se añadió al Compuesto 2 (400 mg, 1,41 mmol), ácido benzo[d]tiazol-6-carboxílico (290 mg, 1,62 mmol) y DIPEA (0,737 mL, 4,22 mmol) en DMA (15 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL), y se lavó con agua (2 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en sílice, gradiente de elución 20 a 100 % de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta un sólido amarillo que se trituró con DCM y se filtró para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (287 mg, 46 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 2H), 9,57 (s, 1H), 8,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,74, 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,37 Hz, 1H), 4,32 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). m/z (ES+), (M+H)⁺ = 446.

Ejemplo 115 - preparación de N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-carboxamida

El Compuesto 2 (98 mg, 0,34 mmol) y 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-ilo (173 mg, 0,620 mmol) se añadieron a una solución de ácido 2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (65 mg, 0,31 mmol) en DMF (4 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con agua y los sólidos se filtraron. Los sólidos se disolvieron en DMF y se purificaron por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (19 mg, 13 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,27 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,36 (m, 4H), 2,99 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H). m/z (ES+), (M+H)⁺ = 475.

Ejemplo 116, 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-7-carboxamida

HATU (0,201 g, 0,53 mmol) y DIPEA (0,230 mL, 1,32 mmol) se añadieron a una solución de ácido 2-aminobenzo[d]tiazol-7-carboxílico (102 mg, 0,53 mmol) en DMA (3 mL) bajo una atmósfera inerte y la reacción se mantuvo en agitación por 15 minutos. El Compuesto 2 (0,125 g, 0,440 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas y después a 40 °C toda la noche. No se observó ningún producto. Ácido 2-aminobenzo[d]tiazol-7-carboxílico adicional (102 mg, 0,53 mmol) se convirtió en el cloruro ácido mediante tratamiento con cloruro de oxalilo (aproximadamente 1,2 equivalentes) y DMF (unas cuantas gotas) en DCM y el cloruro ácido se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se diluyó con agua y los sólidos se filtraron. Los sólidos se disolvieron en DMF y se

purificaron por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (0,043 g, 21 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 3H), 7,47 (s, 2H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,35 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). m/z (ES+), (M+H)⁺ = 461.

Preparación del Compuesto 124, etil 4-(2-dimetilaminoetilamino)-2-metilquinolina-6-carboxilato

Etil 4-cloro-2-metilquinolina-6-carboxilato (0,355 g, 1.42 mmol), N,N-dimetiletano-1,2-diamina (0,783 mL, 7,11 mmol) y DIPEA (2,476 mL, 14,22 mmol) se combinaron en NMP (8 mL) y se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 200 °C por 1 hora. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como una goma (0,163 g, 38 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 1,38 (3H, t), 2,27 (6H, s), 2,57 (3H, s), 2,59 - 2,68 (2H, t), 3,26 (2H, q), 4,37 (2H, q), 6,06 (1H, s), 6,26 (1H, s), 7,84 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,55 (1H, d). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 302.

Preparación del Compuesto 125, ácido 4-(2-dimetilaminoetilamino)-2-metilquinolina-6-carboxílico

Hidróxido de sodio (2,00 M, 5,13 mL, 10,3 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 124 (0,163 g, 0,54 mmol) en dioxano (5 mL) y se agitó a 40 °C toda la noche. La reacción se neutralizó hasta pH 7 con ácido clorhídrico 2M y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el material deseado como un sólido (0,148 g) el cual se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30 °C) δ 2,60 (9H, bd), 3,06 (2H, bt), 3,71 (2H, bs), 6,75 (1H, s), 7,89 (1H, d), 8,12 - 8,20 (1H, m), 8,61 (1H, bs), 9,02 (1H, s), 13,21 (1H, bs). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 274.

Preparación del Compuesto 126, etil 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2-metilquinolina-6-carboxilato

Etil 4-cloro-2-metilquinolina-6-carboxilato (0,352 g, 1,41 mmol), N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (0,719 mL, 7,04 mmol) y DIPEA (2,452 mL, 14,08 mmol) se combinaron en NMP (8 mL) y se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 200 °C por 1 hora. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como una goma (0,205 g, 46 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 1,31 (3H, t), 1,73 - 1,81 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,44 - 2,48 (2H, m), 2,49 (3H, s), 3,20 - 3,27 (2H, m), 4,28 - 4,35 (2H, q), 6,09 (1H, s), 7,74 - 7,79 (1H, m), 8,06 (1H, dd), 8,38 (1H, d), 8,45 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 316.

Preparación del Compuesto 127, ácido 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2-metilquinolina-6-carboxílico

Hidróxido de sodio (2,00M, 6,16 mL, 12,3 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 126 (0,205 g, 0,650 mmol) en dioxano (5 mL) y se agitó a 40 °C toda la noche. La reacción se neutralizó hasta pH 7 con ácido clorhídrico 2M y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el material deseado como un sólido (0,186 g) el cual se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30 °C) δ 2,06 (2H, q), 2,62 (9H, bd), 3,00 (2H, t), 3,54 (2H, d), 6,69 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,21 (1H, t), 8,86 (1H, bs), 9,11 (1H, s), 12,39 - 13,53 (1H, bs). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 288.

Preparación del Compuesto 128, etil 2-metil-4-[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amino]quinolina-6-carboxilato

Etil 4-cloro-2-metilquinolina-6-carboxilato (0,270 g, 1,08 mmol), N,1-dimetilpirrolidin-3-amina (0,702 mL, 5,41 mmol) y DIPEA (1,883 mL, 10,81 mmol) se combinaron en NMP (8 mL) y se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 200 °C por 1 hora. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como una goma (0,066 g, 19 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30 °C) δ 1,43 (3H, t), 2,06 (1H, tt), 2,18 - 2,30 (1H, m), 2,35 (3H, d), 2,40 - 2,49 (1H, m), 2,63 - 2,67 (3H, m), 2,67 - 2,87 (4H, m), 2,98 (3H, d), 4,42 (2H, q), 6,67 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,16 (1H, dt), 8,76 (1H, d). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 328.

Preparación del Compuesto 129, ácido 2-metil-4-[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amino]quinolina-6-carboxílico

Hidróxido de sodio (1,924 mL, 3,85 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 128 (0,066 g, 0,20 mmol) en dioxano (5 mL) y se agitó a 40 °C toda la noche. La reacción se neutralizó hasta pH 7 con ácido clorhídrico 2M y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el material deseado como un sólido (0,061 g) el cual se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30 °C) δ 2,09 - 2,21 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,62 (6H, d), 2,97 (3H, s), 3,22 (4H, m), 4,41 - 4,52 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 8,65 (1H, d), 12,27 - 12,75 (1H, bs). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 277.

Preparación del Compuesto 130, hidrocloreto del ácido 4-cloro-2-metilquinolina-6-carboxílico

Una mezcla del Compuesto 57 (0,500 g, 2,12 mmol) en HCl (37 %, 9,5 mL) se calentó hasta 95 °C por 1 h, después se concentró para proporcionar el compuesto del título (519 mg, 95 %) como un sólido púrpura pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 2,75 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₁H₉NO₂ (M + H)⁺, 222,0322; encontrado 222,0312.

ES 2 730 705 T3

Preparación del Compuesto 131, N-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carbonilamino)-2-metilfenil]-2-metil-4-(triazolo[5,4-b]piridin-3-iloxi)quinolina-6-carboxamida

5 HATU (1,384 g, 3,64 mmol) se añadió a una solución agitada del Compuesto 130 (783 mg, 3,03 mmol) y DIPEA (1,585 mL, 9,10 mmol) en DMF (8 mL). Después de 2-3 minutos una suspensión espesa se formó y el Compuesto 2 (863 mg, 3,03 mmol) se añadió seguido por DMF (8 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después la reacción se apagó con agua (50 mL) y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua (10 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar el material crudo deseado como un sólido marrón (2,14 g) que se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 20°C) 2,25 (3H, s), 2,55 (3H, s), 4,21 - 4,38 (4H, m), 6,85 (1H, s), 6,98 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,5 - 7,57 (2H, m), 7,60 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,44 (1H, dd), 8,81 - 8,89 (1H, m), 9,10 (1H, d), 10,09 (1H, s), 10,42 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 588.

15 Ejemplo 117, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)quinolina-6-carboxamida

20 El Compuesto 131 (160 mg, 0,27 mmol) y 2-pirrolidin-1-iletanamina (0,82 mmol) se suspendieron en DMA (2 mL) y se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó hasta 120 °C por 30 minutos en un reactor de microondas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Las mezclas de reacción se purificaron por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido (9 mg, 6 %). ¹H NMR (700 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,5 - 7,54 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,35 (m, 4H), 3,42 - 3,46 (m, 3H), 2,78 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,55 - 2,60 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,69 - 1,75 (m, 4H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 566.

25 Ejemplo 118 - preparación de N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-morfolinoetilamino)quinolina-6-carboxamida

30 Este se preparó como para el Ejemplo 117, sustituyendo la 2-morfolinoetanamina por 2-pirrolidin-1-iletanamina. ¹H NMR (700 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,27 - 4,35 (m, 4H), 3,6 - 3,63 (m, 4H), 3,46 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,49 - 2,52 (m, 4H), 2,26 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 582.

35 Ejemplo 119, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilquinolina-6-carboxamida

40 Este se preparó como para el Ejemplo 117, sustituyendo N¹,N¹,N²-trimetiletano-1,2-diamina por 2-pirrolidin-1-iletanamina. ¹H NMR (700 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 2H), 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,28 - 4,35 (m, 4H), 3,43 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 6H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 554.

45 Ejemplo 120 - preparación de N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida

50 2-(Pirrolidin-1-il)etanol (0,090 mL, 0,77 mmol) se añadió a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 30,6 mg, 0,77 mmol) en DMA (2 mL) bajo una atmósfera inerte y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. El Compuesto 131 (150 mg, 0,26 mmol) se añadió y la mezcla se agitó at 70 °C por 1 hora. La reacción se apagó con agua (2 mL) y la mezcla se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX con el producto deseado se eluyó de la columna usando 7M NH₃/MeOH. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar una goma marrón que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (20 mg, 14 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,24 - 4,36 (m, 4H), 3,01 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 - 2,67 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 1,65 - 1,76 (m, 4H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 567.

60 Preparación del Compuesto 132, 6-cloro-N-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carbonilamino)-2-metilfenil]piridina-3-carboxamida

65 Cloruro de 6-cloronicotinoilo (201 mg, 1,14 mmol) se añadió al Compuesto 2 (295 mg, 1,04 mmol) y piridina (0,126 mL, 1,56 mmol) en DCM (20 mL) bajo una atmósfera inerte y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con agua (2 x 20 mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL), la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El sólido se trituró con éter de dietilo y se filtró para proporcionar el material deseado como un sólido (348 mg, 79 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 2,21 (3H,

s), 4,31 (4H, q), 6,98 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,42 - 7,64 (3H, m), 7,72 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,37 (1H, dd), 8,98 (1H, d), 10,05 (1H, s), 10,16 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)+ = 424.

5 Preparación del Ejemplo 121, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilamino)nicotinamida

10 Una mezcla del Compuesto 132 (50 mg, 0,12 mmol), 3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)anilina (36,5 mg, 0,18 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (4,10 mg, 0,0071 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (3,24 mg, 0,0035 mmol), 2-metilpropan-2-olato sódico (17 mg, 0,18 mmol) en tolueno (2 mL) y alcohol isopropílico (0,5 mL) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en sílice, gradiente de elución 0 a 30 % MeOH /7M NH₃ en EtOAc para dar el material crudo que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido color crema (23 mg, 33 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,65 (m, 5H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 2,2, 2,2, 6,9 Hz, 1H), 4,31 (m, 4H), 2,58 - 2,71 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,66 (m, 2H). m/z (ES+) (M+H)+ = 594.

20 Ejemplo 122, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)nicotinamida

25 Una mezcla del Compuesto 132 (50 mg, 0,12 mmol), 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina (27,8 mg, 0,18 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (4,10 mg, 0,0071 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (3,24 mg, 0,0035 mmol), 2-metilpropan-2-olato sódico (17 mg, 0,18 mmol) en tolueno (2 mL) y alcohol isopropílico (0,5 mL) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como una goma incolora (2 mg, 3 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,32 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 6,46 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,20, 8,44 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,50 - 4,13 (m, 4H), 3,59 - 3,47 (m, 2H), 3,04 - 2,84 (m, 6H), 2,83 - 2,64 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 0,96 - 0,71 (m, 2H). m/z (ES+) (M+H)+ = 545.

35 Ejemplo 123, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)nicotinamida

40 Este se preparó como para el Ejemplo 122, sustituyendo 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina por 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,6 (m, 5H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,23 - 4,42 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,28 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)+ = 593.

45 Ejemplo 124, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-((dimetilamino)metil)fenilamino)nicotinamida

50 Este se preparó como para el Ejemplo 122, sustituyendo 3-((dimetilamino)metil)anilina por 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,64 (m, 4H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,38 (m, 4H), 3,0 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 6H). m/z (ES+) (M+H)+ = 538.

55 Ejemplo 125, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenilamino)nicotinamida

60 Este se preparó como para el Ejemplo 122, sustituyendo 1-(3-aminofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina por 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,65 (m, 5H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 2,2, 2,2, 6,9 Hz, 1H), 4,31 (m, 4H), 3,28 (m, 6H), 2,28-2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)+ = 593.

Ejemplo 126, N-(3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-1H-pirrololo[2,3-b]piridina-5-carboxamida

65 Ácido 1H-pirrololo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (0,200 g, 1,23 mmol) se disolvió en DMA (3 mL) y se puso bajo una atmósfera inerte. DIPEA (0,537 mL, 3,09 mmol) y HATU (0,469 g, 1,23 mmol) se añadieron y la reacción se agitó por 15 minutos. El Compuesto 2 (0,278 g, 1,03 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 24

horas y luego a 40 °C toda la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y los sólidos se filtraron. Los sólidos se disolvieron en DMF y se purificaron por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido (0,163 g, 38 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,93 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (t, *J* = 2,0, 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,38 (m, 5H), 7,30 (t, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 4H). *m/z* (ES+) (M+H)⁺ = 415.

Preparación del Compuesto 133, N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carboxamida

Ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxílico (2,77 g, 15,37 mmol) se disolvió en DMA (25 mL) y DIPEA (6,69 mL, 38,43 mmol) y se añadió HATU (5,85 g, 15,37 mmol) bajo una atmósfera inerte. La reacción se mantuvo en agitación por 15 minutos y luego se añadió 4-fluoro-3-nitroanilina (2,000 g, 12,81 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se calentó por unas 16 horas adicionales a 40 °C y luego se concentró al vacío y se añadió agua. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron en un horno al vacío. Los sólidos se agitaron en EtOAc por una hora y después se filtraron. El filtrado se evaporó y los sólidos se trituraron con DCM y luego se filtraron. Los sólidos recogidos se combinaron para proporcionar el material deseado como un sólido color crema (3,50 g, 86 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 4,29 - 4,36 (4H, m), 7,02 (1H, d), 7,50 - 7,63 (3H, m), 8,15 (1H, ddd), 8,69 (1H, dd), 10,46 (1H, s). *m/z* (ES+) (M+H)⁺ = 319.

Preparación del Compuesto 134, N-(3-Amino-4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carboxamida

Una mezcla del Compuesto 133 (2,96 g, 9,31 mmol) y paladio (10 % sobre carbón, 0,495 g) en etanol (25 mL) / EtOAc (25 mL) / THF (25 mL) se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la celita se lavó con THF. El filtrado y los lavados se combinaron y evaporaron para proporcionar el material deseado como un sólido blancuzco (2,70 g, 101 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 4,27 - 4,35 (4H, m), 5,10 (2H, d), 6,84 (1H, ddd), 6,92 (1H, dd), 6,95 - 6,98 (1H, m), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,48 (2H, dt), 9,80 (1H, s). *m/z* (ES+) (M+H)⁺ = 289.

Ejemplo 127, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxamida

Ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxílico (0,200 g, 1,23 mmol) se disolvió en DMA (3 mL) y se puso bajo nitrógeno. DIPEA (0,537 mL, 3,09 mmol) y HATU (0,469 g, 1,23 mmol) se añadieron y la reacción se agitó por 15 minutos. El Compuesto 134 (0,296 g, 1,03 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas y luego a 40 °C toda la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y los sólidos se filtraron. Los sólidos se disolvieron en DMF y se purificaron por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido (0,074 g, 17 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,00 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,23 - 4,37 (m, 4H). (2 protones intercambiables no observados) *m/z* (ES+) (M+H)⁺ = 433.

Ejemplo 128 - preparación de N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

Este se preparó como para el Ejemplo 127, sustituyendo el ácido 2-metilquinolina-6-carboxílico por el ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 1,93 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,52 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 2,04, 8,77 Hz, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,73 - 7,59 (m, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,34 - 7,19 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,38 Hz, 1H), 4,39 - 4,20 (m, 4H), 2,71 (s, 3H). *m/z* (ES+) (M+H)⁺ = 458.

Preparación del Compuesto 135, *tert*-butil N-[3-amino-4-(trifluorometil)fenil]carbamato

tert-Butil 3-nitro-4-(trifluorometil)fenilcarbamato (680 mg, 2,22 mmol) y paladio (59,1 mg, 0,56 mmol) en etanol (7 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró *al vacío* para proporcionar el material deseado como un aceite amarillo que cristalizó en reposo (613 mg, 100 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1,47 (9H, s), 5,42 (2H, s), 6,63 (1H, d), 7,06 - 7,25 (2H, m), 9,36 (1H, s).

Preparación del Compuesto 136, *tert*-butil N-[3-[(2-metilquinolina-6-carbonil)amino]-4-(trifluorometil)fenil]carbamato

Oxicloruro de fósforo (0,454 mL, 4,87 mmol) se añadió en forma de gotas a una suspensión agitada del Compuesto 135 (0,612 g, 2,22 mmol), cloruro de 6-carboxi-2-metilquinolinio (0,495 g, 2,22 mmol) y DIPEA (1,929 mL, 11,08 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó después a temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. Una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) se añadió cuidadosamente durante 30 min y luego la mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron *al vacío* para dar un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en sílice, gradiente de elución 0 a 4 % MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (0,431 g, 44 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1,50 (9H, s), 3,29 (3H, s), 7,49 - 7,60 (2H, m), 7,65 - 7,78 (2H, m), 8,04 (1H, d), 8,20 (1H, dt), 8,41 (1H, d), 8,56 (1H, d), 9,86 (1H, s), 10,27 (1H, s).

Preparación del Compuesto 137, N-[5-Amino-2-(trifluorometil)fenil]-2-metilquinolina-6-carboxamida

5 TFA (2,5 mL) se añadió a una solución agitada del Compuesto 136 (426 mg, 0,96 mmol) en DCM (5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX, y el producto deseado se eluyó de la columna usando 7M NH₃/MeOH. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido amarillo (330 mg, 100 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 2,70 (3H, d), 5,89 (2H, s), 6,60 (1H, dd), 6,68 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,44 - 7,58 (1H, m), 7,96 - 8,04 (1H, m), 8,12 - 8,22 (1H, m), 8,39 (1H, t), 8,53 (1H, dd), 9,98 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 346,21.

Ejemplo 129, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

15 Oxiclورو de fósforo (0,196 mL, 2,10 mmol) se añadió en forma de gotas a una suspensión agitada de ácido 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxílico (172 mg, 0,96 mmol), Compuesto 137 (330 mg, 0,96 mmol) y DIPEA (0,832 mL, 4,78 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por 4 días. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) se añadió cuidadosamente durante 30 min y luego la mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron *al vacío* para dar un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (26 mg, 5 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,42 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,44 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,24 (m, 4H), 2,71 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 508,4.

Preparación del Compuesto 138, terc-butil N-(4-metil-3-nitrofenil)carbamato

30 Di-*terc*-butil dicarbonato (25,9 g, 118,90 mmol) en THF (50 mL) se añadió en forma de gotas a 4-metil-3-nitroanilina (18,09 g, 118,90 mmol) en tetrahidrofurano (70 mL) a 65 °C durante un período de 20 minutos al aire. La solución resultante se agitó a 65 °C por 16 horas. Los solventes se eliminaron *al vacío* para dar un aceite marrón que se disolvió en 200 mL de 20 % de etil acetato/isohexano y se añadieron 80 g de gel de sílice. La mezcla se agitó por 15 min y después la sílice se filtró y se lavó con 500 mL de 20 % de etil acetato/isohexano y los filtrados se combinaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en sílice, gradiente de elución 0 a 20 % de EtOAc en isohexano para proporcionar el material deseado como un sólido amarillo (26,7 g, 89 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) d 1,52 (9H, s), 2,52 (3H, s), 6,61 (1H, s), 7,23 (1H, d), 7,48 (1H, dt), 8,03 (1H, d). m/z (ES+) (M-H)⁻ = 251,47.

Preparación del Compuesto 139, terc-butil N-(3-amino-4-metilfenil)carbamato

40 El Compuesto 138 (30,5 g, 120,90 mmol) y paladio sobre carbono (5 % JM Type87L, 6,1 g) en MeOH (300 mL) se agitaron bajo una atmosfera de hidrógeno a 5 bar y 25 °C por 3 horas. El catalizador se separó por filtración a través de una capa de celita, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite naranja. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en sílice, gradiente de elución 0 a 2 % MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (22,60 g, 96 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 1,45 (9H, s), 1,96 (3H, s), 6,49 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,82 (1H, d), 8,85 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 223,5.

Preparación del Compuesto 140, terc-butil N-[4-metil-3-[(2-metilquinolina-6-carbonil)amino]fenil]carbamato

50 HATU (20,12 g, 52,91 mmol) se añadió en forma de porciones al Compuesto 139 (9,80 g, 44,09 mmol), ácido 2-metilquinolina-6-carboxílico (8,67 g, 46,29 mmol) y DIPEA (23,04 mL, 132,26 mmol) en DMA (197 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte y la solución resultante se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM (50 mL), y se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), saturado salmuera (50 mL), y agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido oscuro. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en sílice, gradiente de elución 0 a 5 % MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blancuzco (8,25 g, 48 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) d 1,37 (9H, d), 2,18 (3H, s), 2,61 - 2,85 (3H, m), 7,14 (1H, d), 7,23 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 7,56 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 8,39 (1H, d), 8,58 (1H, d), 9,28 (1H, s), 10,04 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 392,56.

Preparación del Compuesto 141, N-(5-amino-2-metilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

60 TFA (80 mL) se añadió al Compuesto 140 (8,25 g, 21,07 mmol) en DCM (2 mL) a temperatura ambiente y la reacción se agitó por 1 hora. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX, y el producto deseado se eluyó de la columna usando 7 M NH₃/MeOH. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse y el residuo se trituró en éter de dietilo, se filtró y se secó para proporcionar el material deseado como un sólido (5,42 g, 88 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 21 °C) d 2,09 (3H, s), 2,65 - 2,74 (3H, m), 4,94 (2H, s), 6,41 (1H, dd), 6,64 (1H, d), 6,91 (1H, d), 7,51 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,39 (1H, d), 8,56 (1H, d), 9,86 (1H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 292,51.

65 Ejemplo 130, N-(5-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

Cloruro de oxalilo (0,065 mL, 0,76 mmol) se añadió en forma de gotas a ácido 6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carboxílico (100 mg, 0,50 mmol) y DMF (un par de gotas) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar cloruro de 6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carbonilo como una goma incolora (110 mg) que se usó sin purificación adicional. Una solución de cloruro de 6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carbonilo (108 mg, 0,5 mmol) en DCM (10 mL) se añadió en forma de gotas a una suspensión agitada del Compuesto 141 (146 mg, 0,50 mmol) y piridina (0,040 mL, 0,50 mmol) en DCM (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se volvió a disolver en una mezcla de DMSO/MeCN/H₂O (7:2:1,4 mL) y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido amarillo (50,0 mg, 21 %). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10,15 (1H, s), 10,11 (1H, s), 8,61 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,41 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,25 (1H, dd, J=8,8, 2,0 Hz), 8,03 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,83 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,47 - 7,57 (2H, m), 7,25 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,17 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,92 (1H, d, J=11,0 Hz), 4,31 - 4,36 (2H, m), 4,21 - 4,3 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,25 (3H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 472.

Ejemplo 131 - preparación de N-(5-(benzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida

HATU (891 mg, 2,34 mmol) se añadió a ácido 1,3-benzodioxol-5-carboxílico (344 mg, 2,07 mmol), N-(5-amino-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida (500 mg, 1,80 mmol) y DIPEA (0,945 mL, 5,41 mmol) en DMA (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte por 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL), y se lavó con agua (2 x 150 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en sílice, gradiente de elución 20 a 100 % de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta secarse, se trituraron en DCM y el sólido se filtró para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (290 mg, 38 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,16 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 1,7, 4,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,49 - 8,6 (m, 1H), 8,30 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 8,2 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,5 - 7,7 (m, 4H), 7,26 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 426.

Preparación del Compuesto 142, ácido 2-amino-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxílico¹⁰

Metil 2-amino-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxilato (2 g) se añadió a bromuro de hidrógeno (48 % en ácido acético, 50 mL) y la mezcla se agitó por 1 hora. Se añadió agua (-5 mL) en forma de gotas para asegurar que el material estuviera en la solución y el material se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y luego se calentó a reflujo por 5 horas. La mezcla se dejó enfriar y el sólido se eliminó por filtración para dar el material deseado (2,37 g) el cual se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,07 (1H, s), 7,48 (1H, s), 3,93 (3H, s).

Preparación del Compuesto 143, 3-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxilato

Ácido 4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico (0,875 g, 4,60 mmol) y carbonato de potasio (3,18 g, 23,01 mmol) se suspendieron en acetona seca (40 mL) y se añadió sulfato de dimetilo (0,873 mL, 9,20 mmol). La reacción se agitó a reflujo por varias horas y después se dejó enfriar, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el producto deseado como un sólido (0,823 g, 82 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,30 (1H, dt), 7,78 (1H, d), 3,92 (3H, s), 3,53 (3H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 219.

Preparación del Compuesto 144, ácido 3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico

El Compuesto 143 (0,550 g, 2,52 mmol) e hidróxido de litio (0,302 g, 12,60 mmol) se disolvieron en THF (8 mL) y agua (2,0 mL) y luego se calentó a 50 °C por una hora. La reacción se enfrió, se añadió agua y el pH se ajustó a -3. DCM se añadió y la precipitación resultante se eliminó por filtración. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para producir el material deseado, -65 % puro basado en los datos de HPLC, como un sólido (0,30 g, 58 %) que se usó en la reacción posterior sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,84 - 11,95 (1H, m), 8,71 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,28 (1H, dt), 7,76 (1H, dd), 3,52 (3H, s). m/z (ES+) (M+H)⁺ = 205.

Ejemplo 132, N-(5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

HATU (0,082 g, 0,22 mmol) se añadió a una solución de ácido 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-carboxílico y N,N-diisopropiletilamina (0,075 mL, 0,43 mmol) en DMF seca (1,2 mL). La mezcla de reacción se agitó por 4 min, antes de añadir el Compuesto 141 (0,050 g, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 23 h, se diluyó con agua y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 1 a 5 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 68 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,24-4,18 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (p, J = 5,6 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₈H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺, 468,1918; encontrado 468,1918.

Ejemplo 133, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-etilfenil)quinolina-6-carboxamida

Una solución de B(Et)₃ (60 µL, 0,18 mmol, 3,0 eq) en 1,4 dioxano seco (0,12 ml) se añadió a una mezcla del Ejemplo 138 (30 mg, 0,060 mmol, 1,0 eq), Cs₂CO₃ (20 mg, 0,060 mmol, 1,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (0,3 mg, 0,0004 mmol). La mezcla se agitó bajo argón a 70 °C por 3 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se goteó en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El crudo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH 97:3) para proporcionar el compuesto del título (8 mg). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,04-9,00 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 2,63 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H). HRMS : calcul. para C₂₇H₂₄N₃O₄ (M + H)⁺, 454,1761; encontrado 454,1755.

Preparación del Compuesto 145, N-(2-metil-5-nitrofenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida

Cloruro de oxalilo (10,7 g, 84,3 mmol) se añadió a una suspensión del Compuesto 70 (2,26 g, 7,00 mmol) en DCM (12 mL) y DMF (0,014 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 días, se concentró, se disolvió en DCM (15 mL) y se añadió en forma de gotas a una solución de 2-metil-5-nitroanilina (1,07 g, 7,03 mmol) y piridina (2,3 mL) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 h, y después se concentró. El residuo se suspendió en MeOH, y el sólido se aisló por filtración. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando 4 % MeOH en DCM y después 6 % 2 M NH₃/MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (1,20 g, 41 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,30 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43 - 8,37 (m, 2H), 8,23 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (br s, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,72-1,67 (m, 4H). HRMS : calcul. para C₂₃H₂₅N₄O₄ (M + H)⁺, 421,1870; encontrado 421,1864.

Preparación del Compuesto 146, N-(5-amino-2-metilfenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida

Una suspensión del Compuesto 145 (85 mg, 2,0 mmol) y 10 % Pd/C (84 mg) en EtOAc (12 ml), EtOH (12 ml) y DCM (4 ml) se agitó bajo una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente por 3,5h, se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo que se usó sin ninguna purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,67 (br s, 2H), 3,04 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,76 (br s, 4H), 1,90-1,85 (m, 4H). HRMS : calcul. para C₂₃H₂₆N₄O₂ (M + H)⁺, 391,2129; encontrado 391,2122.

Ejemplo 134, N-(4-metil-3-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-carboxamida

A una solución de ácido 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-carboxílico (0,015 g, 0,085 mmol) y DIEA (0,030 mL, 0,17 mmol) en DMF seca (0,4 mL) se añadió HATU (0,037 g, 0,096 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 min antes de añadir el Compuesto 146 (0,030 g, 0,077 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con agua y el sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 5 a 15 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, 30 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,51 - 4,47 (m, 2H), 4,34 - 4,29 (m, 2H), 3,09 (br s, 2H), 2,78 (br s, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,77 (br s, 4H). HRMS : calcul. para C₃₁H₃₂N₅O₅ (M + H)⁺, 554,2398; encontrado 554,2380.

Ejemplo 135, N-(4-metil-3-(2-metilquinolina-6-carboxamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-carboxamida

Este se preparó como para el Ejemplo 134, sustituyendo el Compuesto 141 por el Compuesto 146, ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 2H), 4,35 - 4,29 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). HRMS : calcul. para C₃₁H₃₃N₅O₅ (M + H)⁺, 455,1714; encontrado 455,1713.

Preparación del Compuesto 147, etil 2-formilquinolina-6-carboxilato

A una suspensión agitada de dióxido de selenio (359 mg, 3,23 mmol) en 1,4-dioxano (4,5 mL) bajo argón se añadió etil 2-metilquinolina-6-carboxilato (633 mg, 2,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se dejó agitar por 23 h. Se añadió más dióxido de selenio (80 mg, 0,72 mmol, 0,24 eq.) y la reacción se calentó por 3 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró a través de celita (eluyendo con DCM). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido naranja (674 mg, cunatitativo). Este material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 10,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,48 - 8,41 (m, 2H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 4H), 1,51-1,46 (m, 3H).

Preparación del Compuesto 148, etil 2-(hidroximetil)quinolina-6-carboxilato

- 5 A una suspensión agitada del Compuesto 147 (213 mg, 0,929 mmol) en etanol (6,5 mL) y agua (3,25 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (176 mg, 4,65 mmol) y la reacción se dejó agitar a 0 °C por 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) - salmuera se añadió para acalarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía biotage usando un gradiente de 5 a 40 % de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (132 mg, 61 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₃H₁₄NO₃ (M + H)⁺, 232,0974; encontrado 232,0972.
- 10 Preparación del Compuesto 149, etil 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)quinolina-6-carboxilato
- 15 A una solución del Compuesto 148 (75 mg, 0,324 mmol) en DCM anhidro (3,0 mL) bajo argón se añadió imidazol (33,1 mg, 0,486 mmol), seguido por cloruro de terc-butildimetilsililo (56,2 mg, 0,373 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 días, después se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (1 x 10 ml), 0,25 M HCl ac. (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄), se concentró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (103 mg, 92 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,47 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,17 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₉H₂₇NO₃Si (M + H)⁺, 347,1859; encontrado 347,1853.
- 20 Preparación del Compuesto 150, ácido 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)quinolina-6-carboxílico
- 25 A una solución agitada del Compuesto 149 (39 mg, 0,113 mmol) en THF (0,9 mL) y metanol (0,3 mL) se añadió NaOH 2M ac. (0,113 mL, 0,226 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 2 días. Se añadió más NaOH 2M ac. (0,113 mL, 0,226 mmol) y la reacción se calentó hasta 50 °C por 5 h. Se añadió más NaOH ac. 2M (0,113 mL, 0,226 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 18,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y la capa acuosa se acidificó mediante la adición de HCl ac. 1M (hasta ~ pH 3). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄). LCMS (ESI⁺): mostró una mezcla 2,7 :1 de ácido 2-(hidroximetil)quinolina-6-carboxílico (-TBDMS) y el compuesto del título. Esta mezcla se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₃NO₃Si (M + H)⁺, 318,1525; encontrado 318,1518.
- 30 Preparación del Compuesto 151, 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida
- 35 A una solución agitada del Compuesto crudo 150 (36 mg, 0,113 mmol, se usó el rendimiento teórico) en DMF (1,2 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,043 mL, 0,249 mmol), seguido por HATU (56,1 mg, 0,147 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (38,7 mg, 0,136 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 h después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. El residuo crudo se purificó por cromatografía biotage usando un gradiente de 10 a 80 % de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (9,5 mg, 44 % basado en el porcentaje de material de partida en mezcla cruda).
- 40 Preparación del Compuesto 152, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)quinolina-6-carboxamida
- 45 A una solución agitada del Compuesto 151 (9,5 mg, 0,016 mmol) en THF (0,5 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió lentamente TBAF (1M en THF, 0,024 mL, 0,024 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color crema. Este material se purificó por cromatografía de columna usando un gradiente de 20 a 33 % de EtOAc/DCM, después 10 % MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (4,4 mg, 58 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,41 - 4,23 (m, 10H), 2,26 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₇H₂₄NO₃O₅ (M + H)⁺, 470,1710; encontrado 470,1691.
- 50 Preparación del Compuesto 153, butil 8-fluoroquinolina-6-carboxilato
- 55 A una suspensión agitada de 6-bromo-8-fluoroquinolina (72 mg, 0,319 mmol), paladaciclo de Hermann (14,9 mg, 0,016 mmol) y tri-*t*-butilfosfonio tetrafluoroborato (18,5 mg, 0,064 mmol) en butanol (1,0 mL) se añadió molibdeno hexacarbonilo (168 mg, 0,637 mmol) seguido por DBU 1,0M en THF (0,96 ml, 0,956 mmol). La reacción se calentó hasta 130 °C en un microondas por 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y después se concentró al vacío. El residuo resultante se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía de columna usando un gradiente de 10 a 20 % de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (60 mg, 70 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,08 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (dt, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 10,9, 1,7 Hz, 1H),
- 60
- 65

7,57 (dd, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,53 (dq, $J = 14,8, 7,4$ Hz, 2H), 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₄H₁₅FNO₂ (M + H)⁺, 248,1081; encontrado 248,1080.

Preparación del Compuesto 154, ácido 8-fluoroquinolina-6-carboxílico

A una solución agitada del Compuesto 153 (53 mg, 0,214 mmol) en THF (1,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se añadió NaOH ac. 2M (0,536 mL, 1,072 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó usando HCl ac. 1M (hasta ~pH 3). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15ml) y la capa orgánica combinada se secó con (Na₂SO₄) y después se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (34 mg, 83 %). Este material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,96 (dd, $J = 4,2, 1,5$ Hz, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 10,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,4, 4,3$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₀H₇FNO₂ (M + H)⁺, 192,0461; encontrado 192,0462.

Ejemplo 136, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-8-fluoroquinolina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 154 (30 mg, 0,157 mmol) en DMF (1,0 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,087 mL, 0,502 mmol), seguido por HATU (78 mg, 0,204 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (53,5 mg, 0,188 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna usando un gradiente de 5 a 25 % de EtOAc/DCM para proporcionar un sólido blancuzco (25 mg). Sin embargo, este material requirió purificación adicional. Por lo tanto 15 mg de este material se purificó por cromatografía SCX eluyendo con MeOH seguido por 5, después 10 % 2M NH₃ en MeOH/MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (10,8 mg, 15 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,08 (dd, $J = 4,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 11,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 4H), 2,69 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₆H₂₁FN₃O₂ (M + H)⁺, 458,1511; encontrado 458,1505.

Preparación del Compuesto 155, 6-bromoquinolina-2-carbaldehído

A una suspensión agitada de dióxido de selenio (412 mg, 3,71 mmol) en 1,4-dioxano (5,5 mL) bajo argón se añadió 6-bromo-2-metilquinolina (750 mg, 3,38 mmol). La reacción se calentó hasta 80 °C y se dejó agitar por 23 h. La mezcla de reacción se filtró después a través de celita y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna usando un gradiente de 5 a 15 % de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (551 mg, 69 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 10,22 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₀H₇⁷⁹BrNO (M + H)⁺, 235,9711; encontrado 235,9704.

Preparación del Compuesto 156, (6-bromoquinolin-2-il)metanol

A una suspensión agitada del Compuesto 155 (1,36 g, 5,76 mmol) en etanol (41 mL) y agua (20,5 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (1,090 g, 28,8 mmol) y la reacción se dejó agitar a 0 °C por 18 h. Los solventes se eliminaron *al vacío* y el residuo resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo (1,27 g, 93 %). ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 9,0, 2,1$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,60 (s, 0,5H, OH), 4,07 (s, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₀H₉⁷⁹BrNO (M + H)⁺, 237,9868; encontrado 237,9865.

Preparación del Compuesto 157, 6-bromo-2-(metoximetil)quinolina

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (101 mg, 2,52 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C bajo argón se añadió lentamente el Compuesto 156 (500 mg, 2,100 mmol) en forma de porciones. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C por 0,5 h antes de la adición de yoduro de metilo (0,314 mL, 5,04 mmol). La reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y se dejó agitar por 19 h. La mezcla de reacción se vertió después en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (75 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío (últimas trazas de DMF se eliminaron por coevaporación con heptano) para proporcionar un sólido amarillo. El material crudo se purificó por cromatografía biotage usando un gradiente de 5 a 80 % de EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (451 mg, 85 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,54 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₁H₁₁⁷⁹BrNO (M + H)⁺, 252,0024; encontrado 252,0016.

Preparación del Compuesto 158, 2-(trimetilsilil)etil 2-(metoximetil)quinolina-6-carboxilato

A una suspensión agitada del Compuesto 157 (173 mg, 0,686 mmol), paladaciclo de Hermann (32,2 mg, 0,034 mmol) y tri-*t*-butilfosfonio tetrafluoroborato (39,8 mg, 0,137 mmol) en 2-(trimetilsilil)-etanol (3,0 mL) se añadió molibdeno

hexacarbonilo (362 mg, 1,372 mmol) seguido por DBU (1,0 M en THF, 2,06 ml, 2,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C en un microondas por 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita después se concentró al vacío. El residuo resultante se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía de columna usando un gradiente de 10 a 20 % de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (60 mg, 70 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 2H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,64 - 4,36 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,59 (s, 0H), 1,27 - 1,11 (m, 2H), 0,13 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₄NO₃Si (M + H)⁺, 318,1520; encontrado 318,1530.

Preparación del Compuesto 159, ácido 2-(metoximetil)quinolina-6-carboxílico

A una solución agitada del Compuesto 158 (213 mg, 0,671 mmol) en THF (5,0 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió lentamente TBAF 1,0M en THF (1,006 mL, 1,006 mmol) la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 5 h. Agua (10 ml) se añadió y la mezcla de reacción se concentró para eliminar THF. La capa acuosa se acidificó después hasta ~pH 3 usando HCl 1M ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo pálido. Este material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 137, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metoximetil)quinolina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto crudo 159 (148 mg, 0,477 mmol) y DIEA (0,249 mL, 1,431 mmol) en DMF (4 mL) bajo argón se añadió HATU (218 mg, 0,572 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 3 min antes de la adición del Compuesto 2 (129 mg, 0,453 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 h. La reacción se diluyó con agua, el precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con agua. El precipitado verde pálido obtenido se purificó por cromatografía biotage usando un gradiente de 12 a 100 % de EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (114 mg, 49 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,37 - 4,19 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₈H₂₆NO₅ (M + H)⁺, 484,1867; encontrado 484,1861.

Preparación del Compuesto 160, N-(4-bromo-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

Cloruro de oxalilo (0,282 mL, 3,33 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de ácido 1,4-benzodioxano-6-carboxílico (500 mg, 2,78 mmol) y DMF (5,37 µL, 0,069 mmol) en DCM seco (7 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 h antes que la mezcla de reacción se concentrara, se añadió DCM anhidro (7 mL) y se concentró de nuevo. El residuo resultante se volvió a disolver en DCM anhidro (3 + 3 + 1 mL) y se añadió en forma de gotas a una solución de 4-bromo-3-nitroanilina (602 mg, 2,78 mmol) y piridina (0,449 mL, 5,55 mmol) en DCM seco (7 mL). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se suspendió en MeOH, se diluyó con agua y después se aisló por filtración. El sólido se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,01 g, 96 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,40 - 4,19 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₂⁷⁹BrN₂O₅ (M + H)⁺, 378,9930; encontrado 378,9920.

Preparación del Compuesto 161, N-(3-amino-4-bromofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 160 (750 mg, 1,978 mmol) en etanol (12 mL) y agua (4,0 mL) se añadió hierro en polvo (773 mg, 13,85 mmol) seguido por cloruro de amonio (741 mg, 13,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo por 23 h, se filtró después a través de celita (eluyendo con EtOH/EtOAc) y los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo resultante se particionó entre agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (50 mL), agua (50 mL), salmuera (30 mL) y se secó (Na₂SO₄), después se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un sólido beige (575 mg, 83 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 2H), 7,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,30 (td, J = 5,2, 3,7 Hz, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₄⁷⁹BrN₂O₃(M + H)⁺, 349,0188; encontrado 349,0187.

Ejemplo 138, N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida

Cloruro de oxalilo (0,116 mL, 1,375 mmol) se añadió en forma de gotas a una suspensión de ácido 6-quinolina carboxílico (198 mg, 1,146 mmol) y DMF (2,217 µL, 0,029 mmol) en DCM seco (7 mL). A la reacción se añadió dioxano anhidro (3 mL) en un intento para solubilizar completamente todos los reactivos, sin embargo, esto no fue completamente exitoso. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Piridina (0,278 mL, 3,44 mmol) se añadió a la reacción seguido por el Compuesto 161 (400 mg, 1,146 mmol) en dioxano anhidro (7 ml). DMF (3 ml) se añadió para disolver los sólidos formados. La reacción se dejó agitar por 48 h, después se concentró *al vacío* para eliminar los solventes. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se observó la formación de un precipitado sólido en la capa acuosa. Se aseguró que la capa acuosa fuera básica mediante la adición de NaHCO₃ sat. ac. y se recogió el precipitado de color beige. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), después se secó (Na₂SO₄) para

proporcionar el producto crudo como un aceite marrón. La LCMS mostró que tanto el precipitado como el aceite contenían el producto, por lo tanto, los dos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía biotage usando un gradiente de 0 a 10 % MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (236 mg, 41 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 2H), 8,30 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,69 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,21 (m, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₅H₁₉⁷⁹BrN₃O₄ (M + H)⁺, 504,0559; encontrado 504,0554.

Ejemplo 139, N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida

Cloruro de oxalilo (0,029 mL, 0,344 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del Compuesto 70 (118 mg, 0,315 mmol) y DMF (0,554 µL, 7,16 µmol) en DCM seco (3 mL) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 h. El Compuesto 161 (100 mg, 0,286 mmol) se añadió después, seguido por piridina (0,046 mL, 0,573 mmol). La mezcla de reacción no era muy homogénea por lo tanto se añadió dioxano anhidro (2 mL), seguido por DMF anhidra (2 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la capa acuosa se lavó con EtOAc (1 x 20 ml). La capa acuosa se hizo básica con NaHCO₃sat. ac. (hasta ~ pH 8/9) y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 1 a 10 % MeOH/DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido beige (44 mg, 25 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 10,22 (s, 1H) 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 4H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 4,62 - 4,56 (br m, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 4H), 3,05 - 2,85 (br m, 2H), 2,80 - 2,50 (br m, 4H), 1,80-1,65 (br m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₁H₃₀⁷⁹BrN₄O₅ (M + H)⁺, 617,1394; encontrado 617,1399.

Ejemplo 140, N-(2-ciano-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida

A una solución del Ejemplo 138 (150 mg, 0,297 mmol) en NMP anhidro (2 mL) se añadió cianuro de cobre(I) (53,1 mg, 0,593 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 140 °C en un microondas por 2 h.

La mezcla de reacción cruda se filtró, eluyendo con EtOAc. El EtOAc se eliminó *al vacío* y el residuo resultante se vertió en agua. Se formó un precipitado verde. Este precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. Se tomó la mitad del precipitado y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido beige (4 mg, 3 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,13 (br s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,20 (s, 2H), 7,84 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,22 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₆H₁₉N₄O₄ (M + H)⁺, 451,1401; encontrado 451,1397.

Preparación del Compuesto 162, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carboxílico

A una solución agitada de ácido 3-quinolina carboxílico (500 mg, 2,89 mmol) en ácido trifluoroacético (5,80 mL) se añadió catalizador de Adam (58 mg, 0,255 mmol). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno (3 x ciclos de vacío/hidrógeno) y se dejó agitar por 24 h. Se añadió más catalizador de Adam (58 mg, 0,255 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación por 22,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la almohadilla de celita se lavó con DCM. Los solventes orgánicos se eliminaron *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo oscuro. El aceite se trituró con éter de dietilo para proporcionar un precipitado que se recogió por filtración y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (323 mg, 63 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 2,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₀H₁₂NO₂ (M + H)⁺, 178,0868; encontrado 178,0874.

Ejemplo 141, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina-3-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 162 (37,4 mg, 0,211 mmol) en DMF (1,5 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,098 mL, 0,563 mmol), seguido por HATU (87 mg, 0,229 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (50 mg, 0,176 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 16,5 h. La reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color beige. La purificación por cromatografía de columna usando 20 % de EtOAc/DCM, 5 % MeOH/DCM, después 10 % MeOH/DCM + 2 % NH₃ 2M en MeOH para proporcionar el compuesto del título como un vidrio amarillo (64 mg, 82 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 4H), 2,90 - 2,87 (m, 2H), 2,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₆H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺, 444,1918; encontrado 444,1907.

Preparación del Compuesto 163, 1-(6-bromoquinolin-2-il)etanol

A una suspensión agitada del Compuesto 155 (200 mg, 0,847 mmol) en THF seco (2,5 mL) a 0 °C se añadió en forma de gotas bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter de dietilo, 0,367 mL, 1,101 mmol). La reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se particionó entre NH₄Cl sat. ac. (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 6 a 80 % de EtOAc/ciclohexano dio el compuesto del título como un aceite marrón (148 mg, 69 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,12 - 4,97 (m, 1H), 4,92 - 4,75 (br s, 1H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₁H₁₁¹⁷⁹BrNO (M + H)⁺, 252,0015; encontrado 252,0019.

Preparación del Compuesto 164, 6-bromo-2-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)quinolina

A una solución del Compuesto 163 (64 mg, 0,254 mmol) en DCM anhidro (3,0 mL) se añadió imidazol (25,9 mg, 0,381 mmol) seguido por cloruro de terc-butildimetilsililo (44,0 mg, 0,292 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 19,5 h. La reacción no se había completado. Más porciones de imidazol (25,9 mg, 0,381 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (44,0 mg, 0,292 mmol) se añadieron (x 3) durante un período de 48 h y finalmente la reacción se calentó hasta 35 °C en un intento de llevar la reacción al completamiento. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) se lavó con agua (1 x 10 mL), 0,25 M HCl (1 x 10 mL), salmuera (1 x 10 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna (5 % de EtOAc/éter de petróleo) dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (64 mg, 69 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 3H), 5,12 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,02 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₅⁷⁹BrNOSi (M + H)⁺, 366,0889; encontrado 366,0885.

Preparación del Compuesto 165, ácido 2-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)quinolina-6-carboxílico

A una solución agitada del Compuesto 164 (62 mg, 0,169 mmol) en THF seco (1,5 mL) a -78 °C se añadió en forma de gotas n-BuLi recién titulado (0,168 mL, 0,372 mmol). La reacción se dejó agitar a -78 °C por 40 min antes de añadir CO₂ sólido. La reacción se agitó a -78 °C más antes de que se calentara hasta la temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se lavó con una porción de DCM (15 ml) (se produjo una emulsión que se separó gradualmente). La capa acuosa se acidificó después usando HCl ac. 1M (hasta ~pH 2/3) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo (29 mg, 57 %). Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto 166, 2-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 165 (28 mg, 0,084 mmol) en DMF (1,0 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,032 mL, 0,186 mmol), seguido por HATU (41,8 mg, 0,110 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (28,8 mg, 0,101 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación por 16,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. Las trazas restantes de DMF se eliminaron por coevaporación con heptano para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 10 a 100 % de EtOAc/ciclohexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg, 28 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,42 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 3H), 7,90 (brs, 1H), 7,87 (brs, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,18 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,40 - 4,23 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₄H₃₆N₃O₅Si (M + H)⁺, 598,2732; encontrado 598,2724.

Ejemplo 142, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-hidroxietil)quinolina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 166 (14 mg, 0,023 mmol) en THF (0,5 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió lentamente TBAF (1M en THF, 0,035 mL, 0,035 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 3 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 100 % DCM después 2,5 % a 5 % MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (9,3 mg, 82 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,43 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 3H), 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,7 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₈H₂₆N₃O₅ (M + H)⁺, 484,1867; encontrado 484,1853.

Preparación del Compuesto 167, metil 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxilato

Un matraz de dos cuellos de fondo redondo de 250 mL se cargó con metil 6-quinolinacarboxilato (0,500 g, 2,67 mmol) y Pt₂O (0,030 g, 0,13 mmol), se evacuó y se rellenó con argón. TFA (9 mL) se añadió y el matraz se evacuó y se rellenó

con hidrógeno, después se selló y se calentó hasta 60 °C por 5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, cuidadosamente se apagó con NaHCO₃ sat. ac. mientras se enfriaba en el matraz en un baño de agua. La mezcla se extrajo con DCM (3 x) y las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando un gradiente de 14 a 20 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (232 mg, 45 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,66 - 7,62 (m, 2H), 6,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38 - 3,33 (m, 2H), 2,77 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₁H₁₄NO₂ (M + H)⁺, 192,1019; encontrado 192,1027.

Preparación del Compuesto 168, metil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxilato

A una suspensión agitada de NaH (31,8 mg, 0,795 mmol) en DMF anhidra (4 mL) a 0 °C bajo argón se añadió en forma de porciones el Compuesto 167 (76 mg, 0,397 mmol). La reacción se dejó agitar a 0 °C por 0,5 h y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente por 0,5 h. El matraz se enfrió a 0 °C y se añadió yodometano (0,037 mL, 0,596 mmol). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se dejó agitar 19,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 1 a 10 % de EtOAc/ciclohexano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color rosa pálido (54 mg, 66 %). ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7,68 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,75 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₁₆NO₂ (M + H)⁺, 206,1176; encontrado 206,1186.

Preparación del Compuesto 169, ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxílico

A una solución agitada del Compuesto 168 (41 mg, 0,200 mmol) en THF (1,8 mL) y MeOH (0,6 mL) se añadió NaOH ac. 2M (0,200 mL, 0,400 mmol). La reacción se dejó agitar por 20 h. Más NaOH ac. 2M (0,400 mL, 0,800 mmol) se añadió y la reacción se mantuvo en agitación por 6 h, después se calentó hasta 50 °C y se dejó agitar por 21 h. Los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo resultante se tomó en agua (25 ml) y se acidificó usando HCl ac. 1M (hasta ~ pH 4). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH ac. 1M (2 x 20 ml) y una vez con agua (10 ml). La capa acuosa combinada se acidificó (hasta ~ pH 2/3) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (37 mg, 97 %). Este material se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄/CDCl₃, 1,5:1) δ 7,70 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,76 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₁H₁₄NO₂ (M + H)⁺, 192,1025; encontrado 192,1019.

Ejemplo 143, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 169 (34 mg, 0,178 mmol) en DMF (1,4 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,108 mL, 0,622 mmol), seguido por HATU (73,2 mg, 0,193 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (42,1 mg, 0,148 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 18 h. Más HATU (73,2 mg, 0,193 mmol) y DIEA (0,108 mL, 0,622 mmol) se añadieron y se dejó agitar por unas 28,5 h adicionales. La reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica se lavó con una porción adicional de salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar un semisólido de color rosa oscuro. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 5 % a 40 % de EtOAc en DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco (6 mg, 9 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 4H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 4H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,74 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₇H₂₇N₃O₄ (M + H)⁺, 458,2080; encontrado 458,2069.

Preparación del Compuesto 170, 2-(6-bromoquinolin-2-il)etil 4-metilbencenosulfonato

A una solución agitada del Compuesto 6 (400 mg, 1,587 mmol) y DABCO (356 mg, 3,17 mmol) en DCM (2,0 mL) a 0 °C bajo argón se añadió cloruro de toluenosulfonilo (454 mg, 2,380 mmol). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se dejó agitar por 18,5 h, después se concentró al vacío. El residuo resultante se particionó entre EtOAc (25 ml) y 5 % NaHCO₃ ac. (30 ml). La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de EtOAc (25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (25 ml), se secó Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo. Este sólido se suspendió en una pequeña cantidad de EtOAc (3 ml) después se añadió heptano (15 ml) y el sólido se trituró por 2 h. La mezcla de reacción se dejó reposar en la nevera toda la noche.

El material precipitado se aisló por filtración, se lavó con heptano y se secó bajo vacío para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (363 mg, 56 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,75 - 7,73 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Preparación del Compuesto 171, 4-(2-(6-bromoquinolin-2-il)etil)morfolina

A una solución agitada del Compuesto 170 (100 mg, 0,246 mmol) en acetonitrilo anhidro (2,5 mL) se añadió K₂CO₃ (112 mg, 0,812 mmol) seguido por morfolina (0,033 mL, 0,369 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C y se dejó agitar por 14 h. La reacción se concentró *al vacío*, después se particionó entre EtOAc (25 ml) y 5 % NaHCO₃ ac. (25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml). Sin embargo, había preocupación de que algo del producto ha entrado en la capa acuosa. Por lo tanto se aseguró que la capa acuosa era básica mediante la adición de más NaHCO₃ ac. Esta capa se volvió a extraer con EtOAc (25 ml) y NaCl sólido se añadió a la capa acuosa seguido por re-extracción con EtOAc (25 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 1 a 5 % NH₃ 2M en MeOH/EtOAc proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco (40 mg, 51 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,81 - 3,65 (m, 4H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 2,95 - 2,78 (m, 2H), 2,64 - 2,48 (m, 4H).

Ejemplo 144, N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxamida

n-Butillitio (2,01 M en hexanos, 0,139 mL, 0,280 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del Compuesto 171 (75 mg, 0,233 mmol) en THF seco (2,0 mL) a -78 °C bajo argón.

La reacción se dejó agitar a -78 °C por 0,5 h, después se añadieron grumos sólidos de CO₂. La reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente con agitación toda la noche, después de lo cual la mezcla de reacción se apagó con MeOH y los solventes se eliminaron *al vacío* para proporcionar el intermedio ácido 2-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxílico. HATU (116 mg, 0,304 mmol) se añadió a una solución de ácido 2-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxílico crudo (67 mg, 0,234 mmol) y DIEA (0,090 mL, 0,515 mmol) en DMF seca (2,0 mL). La reacción se agitó por 5 min, después el Compuesto 2 (73,2 mg, 0,257 mmol) se añadió y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 17 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación inicial se llevó a cabo usando una columna SCX, eluyendo con MeOH después 10 % NH₃ 2M en MeOH/MeOH. El material se purificó adicionalmente por cromatografía biotage usando un gradiente de 0 a 2 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un semisólido amarillo (12 mg, 9,5 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 4H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 3,16 - 3,10 (m, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 4H), 2,24 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₂H₃₃N₄O₅ (M + H)⁺, 553,2451; encontrado 553,2444.

Preparación del Compuesto 172, metil2-(hidroximetil)quinolina-6-carboxilato

A una suspensión agitada del Compuesto 13 (256 mg, 1,190 mmol) en etanol (8 mL) y agua (4 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (225 mg, 5,95 mmol) y la reacción se dejó agitar a 0 °C por 40 min. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (248 mg, 96 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,35 (br s, 1H, OH), 4,02 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₁₃NO₄ (M + H)⁺, 218,0817; encontrado 218,0823.

Preparación del Compuesto 173, metil 2-(((metilsulfonil)oxi)metil)quinolina-6-carboxilato

A una solución agitada del Compuesto 172 (145 mg, 0,668 mmol) y DMAP (8,15 mg, 0,067 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C bajo argón se añadió trietilamina (0,279 mL, 2,003 mmol), seguido por anhídrido metanosulfónico (174 mg, 1,001 mmol). La reacción se dejó agitar a 0 °C por 2 h, la reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NH₄Cl sat. (ac.) (2 x 10 ml), NaHCO₃ sat. ac. (1 x 10 ml), agua (1 x 10 ml) y se secó (Na₂SO₄) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema (169 mg, 86 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 2H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,17 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₃H₁₄NO₅S (M + H)⁺, 296,0586; encontrado 296,0589.

Preparación del Compuesto 174, metil 2-(isopropoximetil)quinolina-6-carboxilato

El Compuesto 173 (40 mg, 0,135 mmol) se disolvió en isopropanol (3 mL) y se calentó hasta 80 °C en un tubo sellado por 15 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo/marrón. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 5 a 40 % de EtOAc en DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (25 mg, 80 % puro, 60 % de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,32-8,26 (m, 2H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₈NO₃ (M + H)⁺, 260,1287; encontrado 260,1285.

Preparación del Compuesto 175, ácido 2-(isopropoximetil)quinolina-6-carboxílico

A una solución agitada del Compuesto 174 (25 mg, 0,096 mmol) en THF (0,6 mL) y MeOH (0,2 mL) se añadió NaOH 2M ac. (0,096 mL, 0,193 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 18 h a temperatura ambiente. Más NaOH 2M ac. (0,096 mL, 0,193 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 50 °C por 48 h. Finalmente, LiOH (11,55 mg, 0,482 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 2,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml). La capa acuosa se acidificó usando HCl 1M ac. (hasta ~ pH 3) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido amarillo oscuro. Este material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 Ejemplo 145, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(isopropoximetil)quinolina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 175 (24 mg, 0,098 mmol) en DMF (1,2 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,037 mL, 0,215 mmol), seguido por HATU (48,4 mg, 0,127 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (33,4 mg, 0,117 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 21 h, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como una goma amarilla. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 30 % a 50 % de EtOAc en DCM (fue necesario llevar a cabo dos purificaciones biotage para proporcionar un material suficientemente puro) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color melocotón (10 mg, 20 %). ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,38 - 4,24 (m, 4H), 3,86 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₀H₂₉N₃O₅ (M + H)⁺, 512,2180; encontrado 512,2174.

25 Preparación del Compuesto 176, metil 2-(((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)metil)quinolina-6-carboxilato

El Compuesto 173 (50 mg) se disolvió en alcohol tetrahydrofurfurílico (3 mL) y se calentó hasta 80 °C por 3 días. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄) para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo/marrón. La purificación inicial se llevó a cabo por cromatografía SCX, eluyendo con MeOH y después MeOH + 2M NH₃ en MeOH. El residuo resultante se purificó adicionalmente por cromatografía biotage usando un gradiente de 8 % a 100 % de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo/marrón (14 mg, 27 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 - 8,26 (m, 2H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,19 (qd, J = 7,0, 4,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,71 - 3,57 (m, 2H), 2,07 - 1,85 (m, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 1 H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₀NO₄ (M + H)⁺, 302,1392; encontrado 302,1387.

40 Ejemplo 146, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)metil)quinolina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 176 (14 mg, 0,046 mmol) en THF (0,3 mL) y metanol (0,1 mL) se añadió una solución de LiOH (11,13 mg, 0,465 mmol) en agua (0,1 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 4 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se hizo ácida mediante la adición de HCl 1M ac. (hasta ~pH 3). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar ácido 2-(((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)metil)quinolina-6-carboxílico como un aceite marrón. A una solución agitada de ácido 2-(((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)metil)quinolina-6-carboxílico (14 mg, 0,049 mmol) en DMF (0,75 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,019 mL, 0,107 mmol), seguido por HATU (24,09 mg, 0,063 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (16,62 mg, 0,058 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 21 h, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como una goma de color amarillo/naranja. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 25 % a 75 % de EtOAc en DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (10,5 mg, 39 %). ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,36 - 4,28 (m, 4H), 4,21 (qd, J = 7,0, 3,7 Hz, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 2H), 3,33 (dt, J = 3,3, 1,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11 - 1,88 (m, 3H), 1,78 - 1,70 (m, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₂H₃₂N₃O₆ (M + H)⁺, 554,2286; encontrado 554,2279.

60 Preparación del Compuesto 177, metil 2-((2-hidroxietoxi)metil)quinolina-6-carboxilato

Una solución del Compuesto 173 (200 mg, 0,677 mmol) en etilenglicol (4,5 mL, 82 mmol) se calentó hasta 80 °C por 24 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente después se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó (Na₂SO₄), después se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón (123 mg). La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 8 % a 100 % de EtOAc en DCM proporcionó el

compuesto del título como un sólido beige (72 mg, 41 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 4,94 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 - 3,86 (m, 2H), 3,85 - 3,82 (m, 2H), 3,54 (br s, 1H, OH). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₄H₁₆NO₄ (M + H)⁺, 262,1079; encontrado 262,1074.

5

Preparación del Compuesto 178, metil 2-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)quinolina-6-carboxilato

10

A una solución agitada del Compuesto 177 (68 mg, 0,260 mmol) en DCM (2,5 mL) a 0 °C bajo argón se añadió DMAP (3,18 mg, 0,026 mmol) seguido por trietilamina (0,109 mL, 0,781 mmol) y anhídrido metanosulfónico (68,0 mg, 0,390 mmol). La reacción se dejó agitar a 0 °C por 3 h. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NH₄Cl sat. (ac.) (2 x 10 mL), NaHCO₃ ac. (1 x 10 mL), agua (1 x 10 mL), salmuera (1 x 10 mL) y se secó (Na₂SO₄), después se concentró al vacío para proporcionar metil 2-((2-(metilsulfonil)oxi)etoxi)metil)quinolina-6-carboxilato como un aceite marrón. A una solución agitada de metil 2-((2-(metilsulfonil)oxi)etoxi)metil)quinolina-6-carboxilato (88 mg, 0,259 mmol) en DCM seco (2,5 mL) a 0 °C bajo argón se añadió pirrolidina (0,216 mL, 2,59 mmol). La reacción se dejó calentar después gradualmente hasta la temperatura ambiente y se dejó agitar por 22 h. La reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite verde. La purificación por cromatografía biotage con una columna KP-NH y usando un gradiente de 8 % a 100 % de EtOAc en ciclohexano proporcionó el compuesto del título como un sólido ceroso de color amarillo/marrón (41 mg, 50 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,76 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 4H), 1,84 - 1,78 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₃N₂O₃ (M + H)⁺, 315,1709; encontrado 315,1702.

15

20

Preparación del Compuesto 179, ácido 2-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)quinolina-6-carboxílico

25

A una solución agitada del Compuesto 178 (36 mg, 0,115 mmol) en THF (1,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se añadió NaOH 2M ac. (0,286 mL, 0,573 mmol) y la reacción se dejó agitar por 19 h a temperatura ambiente. Más NaOH 2M ac. (0,286 mL, 0,573 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 50 °C por 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó con ácido maleico 1M ac. (hasta ~pH 3). La capa acuosa se lavó dos veces con EtOAc (2 x 15 mL) y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un sólido marrón pálido. La purificación de este material por cromatografía SCX eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % NH₃ 2M en MeOH/MeOH dio el compuesto del título como un aceite marrón (27 mg, 79 %). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₇H₂₁N₂O₃ (M + H)⁺, 301,1552; encontrado 301,1548.

30

Ejemplo 147, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)quinolina-6-carboxamida

35

A una solución agitada del Compuesto 179 (27 mg, 0,090 mmol) en DMF (1,0 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,050 mL, 0,288 mmol), seguido por HATU (44,4 mg, 0,117 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (30,7 mg, 0,108 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 15 h, después la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. Algunos sólidos se depositaron alrededor del lado del matraz de separación, se disolvieron en una pequeña cantidad de MeOH y se agregaron a la capa orgánica. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna usando inicialmente 50 % de EtOAc/DCM, seguido por usando un gradiente de 2 % a 10 % MeOH/DCM + 1 % 2M NH₃ en MeOH proporcionó un sólido gris pálido que desafortunadamente era insuficientemente puro por ¹H NMR. Falló un intento de purificar aún más este material por cromatografía SCX. Finalmente el material se purificó por TLC preparativa (eluyendo con 2 x 10 % MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (3,2 mg, 6 %). ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,66 - 8,61 (m, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,23 (m, 4H), 3,88 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,98 - 1,93 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₃H₃₄N₄O₅(M + H)⁺, 567,2602; encontrado 567,2594.

40

45

50

Preparación del Compuesto 180, etil 5-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)quinolina-3-carboxilato

55

Etil 5-cloroquinolina-3-carboxilato (50 mg, 0,212 mmol), BrettPhos (22,8 mg, 0,042 mmol), Pd(OAc)₂ (4,7 mg, 0,021 mmol), K₂CO₃ (58,6 mg, 0,424 mmol) y 1-(2-aminoetil)-pirrolidina (0,022 mL, 0,170 mmol) se combinaron en t-butanol anhidro (2,0 mL), se desgasificaron mediante 3 x ciclos de vacío/argón y se calentaron hasta 80 °C por 18 h. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo resultante se partió entre agua (25ml) y EtOAc (25 ml). La capa acuosa se acidificó usando HCl 1M ac. (hasta ~pH 4,0). Las capas acuosa y orgánica se separaron y la capa acuosa se lavó con una porción adicional de EtOAc (25 ml). La capa acuosa se concentró después *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un sólido rojo. La purificación por cromatografía biotage con una columna KP-NH usando un gradiente de 0 a 60 % de EtOAc/ciclohexano proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (20 mg, 30 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,50 (br s, 1H, NH), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,43 - 3,27 (m, 2H), 3,02 - 2,82 (m, 2H), 2,70 - 2,50 (m, 4H), 1,91 - 1,78 (m, 4H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₃N₃O₂ (M + H)⁺, 314,1869; encontrado 314,1847.

60

65

Ejemplo 148, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)quinolina-3-carboxamida

5 A una solución agitada del Compuesto 180 (20 mg, 0,064 mmol) en THF (1,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se añadió NaOH 2M ac. (0,22 mL, 0,447 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 17 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se acidificó con HCl 1M ac. (hasta ~pH 2/3). La capa acuosa se lavó con EtOAc (20 ml) y después se concentró *al vacío* para proporcionar ácido 5-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)quinolina-3-carboxílico como un sólido rojo. A una solución agitada de ácido 5-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)quinolina-3-carboxílico (21 mg, 0,065 mmol) en DMF (0,5 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,040 mL, 0,228 mmol), seguido por HATU (26,9 mg, 0,071 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (15,46 mg, 0,054 mmol). La reacción se dejó agitar por 16 h, después se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó bien con agua, se secó al aire y se secó adicionalmente bajo vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 5 % a 10 % MeOH en DCM + 2 % 2M NH₃ en MeOH proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (5 mg, 17 %). ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 9,33 (br s, 2H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 4H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 4,47 - 4,13 (m, 4H), 3,69 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,06- 2,01 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₂H₃₃N₅O₄ (M + H)⁺, 552,2605; encontrado 552,2591.

20 Preparación del Compuesto 181, N-(4-cloro-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

25 Cloruro de oxalilo (0,141 mL, 1,665 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de ácido 1,4-benzodioxano-6-carboxílico (250 mg, 1,388 mmol) y DMF (2,69 µL, 0,035 mmol) en DCM seco (7 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se concentró, una porción adicional de DCM seco (7 ml) se añadió y se concentró de nuevo. Este residuo se volvió a disolver en DCM seco (3 + 3+1 mL) y se añadió en forma de gotas a una solución de 4-cloro-3-nitroanilina (239 mg, 1,388 mmol) y piridina (0,224 mL, 2,78 mmol) en DCM seco (7 mL). La reacción se mantuvo en agitación por 3 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se suspendió en MeOH y un sólido precipitó mediante la adición de agua. El precipitado se aisló por filtración y se lavó con agua, después se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo oscuro (417 mg, 90 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₂ClN₂O₅ (M + H)⁺, 335,0435; encontrado 335,0437.

35 Preparación del Compuesto 182, N-(3-amino-4-clorofenil)-2,3 dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

40 A una suspensión agitada del Compuesto 181 (200 mg, 0,598 mmol) en EtOH (3 mL) y agua (1,0 mL) se añadió polvo de Fe (234 mg, 4,18 mmol) y NH₄Cl (224 mg, 4,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó después a reflujo por 15 h. La reacción se filtró a través de celita (eluyendo con EtOH/EtOAc). Los solventes se eliminaron *al vacío* y el residuo resultante se particionó entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (30 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó (Na₂SO₄), después se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un sólido naranja oscuro (143 mg, 79 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 7,51 -7,44 (m, 2H), 7,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H, NH₂), 4,31 - 4,27 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₄ClN₂O₃ (M + H)⁺, 305,0693; encontrado 305,0705.

45 Ejemplo 149, N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida

50 Cloruro de oxalilo (0,025 mL, 0,295 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de ácido 6-quinolina carboxílico (46,9 mg, 0,271 mmol) y DMF (0,476 µL, 6,15 µmol) en DCM seco (2,5 mL). Se añadió dioxano (3 ml) en un intento de solubilizar aún más el material pero esto no fue efectivo. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se concentró *al vacío*, una porción adicional de DCM anhidro (2,5 mL) se añadió y se concentró de nuevo. Este residuo se volvió a suspender en DCM anhidro (2,0 mL). Una solución del Compuesto 182 (75 mg, 0,246 mmol) y piridina (0,060 mL, 0,738 mmol) en DCM seco (2 mL) y dioxano (1 mL) se preparó y se añadió lentamente a la suspensión de cloruro ácido. La reacción se mantuvo en agitación por 18 h, después los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo resultante se suspendió en MeOH y se diluyó con agua. El precipitado formado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 9 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (1H,s), 10,28 (1H, s), 9,03 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₅H₁₉ClN₃O₄ (M + H)⁺, 460,1056; encontrado 460,1056.

Preparación del Compuesto 183, 6-bromo-2-cloro-3-yodoquinolina

65 A una suspensión agitada de 6-bromo-2-cloroquinolina (1 g, 4,12 mmol) a - 78 °C en THF seco (35 ml) se añadió en forma de gotas LDA (2,0 M en THF/Heptano/Etil benceno, 2,062 mL, 4,12 mmol). La reacción se dejó agitar a -78 °C por 2 h antes de la adición de yodo (1,047 g, 4,12 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a - 78 °C por unas 2,5 h adicionales

antes de añadir 20 % agua/THF (10 ml) para apagar la reacción. La reacción se diluyó con más agua (20 ml) a -10 °C. El THF se eliminó al vacío y la capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (1 x 10) y éter (2 x 10). Algunos sólidos que se formaron alrededor de los lados del embudo de separación podrían disolverse usando una pequeña cantidad de DCM y se añadieron a la capa orgánica. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con 10 % tiosulfato de sodio (2 x 15 ml),
 5 agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía en columna corta (19:1 ciclohexano/EtOAc) dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (627 mg, 41 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,60 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₉H₅BrClIN (M + H)⁺, 367,8333; encontrado 367,8330.

10 Preparación del Compuesto 184, 6-bromo-3-yodo-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina

A una suspensión agitada de NaH (37,5 mg, 0,936 mmol) en THF (3,0 mL) a 0 °C bajo argón se añadió lentamente 1-(2-hidroxi)etilpirrolidina (0,114 mL, 0,977 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 5 min a 0 °C, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente por 30 min. El Compuesto 183 (300 mg, 0,814 mmol) se añadió después
 15 y la reacción se calentó hasta reflujo por 16 h. La reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se diluyó con agua (20 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 2 % a 10 % MeOH/DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco (323 mg, 89 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,44 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 2H), 4,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H),
 20 2,80 - 2,75 (m, 4H), 1,89 - 1,83 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₆⁷⁹BrIN₂O (M + H)⁺, 446,9563; encontrado 446,9559.

Preparación del Compuesto 185, 6-bromo-N-(2-metoxietil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolin-3-amina

El Compuesto 184 (201 mg, 0,450 mmol), carbonato de cesio (293 mg, 0,899 mmol), 2-metoxietilamina (0,586 mL, 6,74 mmol) y 2-isobutirilciclohexanona (15,13 mg, 0,090 mmol) se combinaron en un vial de microondas en DMF anhidra (2,2 mL) y se desgasificaron 3 x ciclos de vacío/argón. Se añadió yoduro de cobre(I) (4,28 mg, 0,022 mmol), la reacción se desgasificó de nuevo a través del mismo procedimiento y se calentó hasta 125 °C por 4 h. La reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Las trazas restantes de DMF se eliminaron por coevaporación con heptano. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 2 % a 10 % MeOH/DCM dio el compuesto del título como una mezcla 2:1 con el compuesto des-yodo correspondiente (97 mg, 36 % compuesto del título). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₅⁷⁹BrN₃O₂ (M + H)⁺, 394,1130; encontrado 394,1125.

35 Preparación del Compuesto 186, butil 3-((2-metoxietil)amino)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxilato

A una solución agitada del Compuesto crudo 185 (94 mg, 0,238 mmol) en 1-butanol (0,75 ml) se añadió catalizador de Hermann (11,18 mg, 0,012 mmol) y tri-*t*-butilfosfonio tetrafluoroborato (13,83 mg, 0,048 mmol), seguido por molibdeno hexacarbonilo (126 mg, 0,477 mmol) y DBU (1,0M en THF, 0,715 mL, 0,715 mmol). La reacción se calentó hasta 130 °C en un microondas por 1 h, se filtró después a través de celita y el solvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 2 % a 8 % MeOH/DCM dio el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro como una mezcla 2:1 con el compuesto des-yodo de a etapa anterior (80 mg, 53 % compuesto del título). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₃H₃₃N₃O₄ (M + H)⁺, 416,2549; encontrado 416,2550.

45 Preparación del Compuesto 187, ácido 3-((2-metoxietil)amino)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxílico

A una solución agitada del Compuesto crudo 186 (72 mg, 0,173 mmol) en THF (1,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se añadió NaOH 2M ac. (0,433 mL, 0,866 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 18 h. Más NaOH 2M ac. (0,433 mL, 0,866 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 50 °C por 4 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó con HCl 1M ac. (hasta ~pH 3). La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 20 ml), después se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un semisólido marrón, aún como una mezcla 2:1 con el análogo des-yodo llevado a cabo a través de las etapas anteriores. Este material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₉H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺, 360,1923; encontrado 360,1922.

55 Ejemplo 150, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3-((2-metoxietil)amino)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto crudo 187 (62 mg, 0,173 mmol) en DMF (1,5 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,096 mL, 0,552 mmol), seguido por HATU (85 mg, 0,224 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (58,9 mg, 0,207 mmol). La reacción se dejó agitar por 2 días, después se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 ml), después se concentró *al vacío*. Las trazas restantes de DMF se eliminaron por coevaporación con heptano (x 2). La purificación por cromatografía de columna inicialmente usando 4:1 DCM/EtOAc, después usando un gradiente de 2,5 % a 10 % MeOH/DCM dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (16 mg, 15 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 3H), 7,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,21 (br s, 1H, NH), 4,73 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,34 - 4,28 (m, 4H), 3,75 - 3,71 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,04 (t, J =

5,8 Hz, 2H), 2,75- 2,70 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,89- 1,82 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₅H₃₉N₅O₆ (M + H)⁺, 626,2973; encontrado 626,2969.

Preparación del Compuesto 188, metil 2-(isobutoximetil)quinolina-6-carboxilato

5 El Compuesto 173 (100 mg, 0,339 mmol) se combinó con 2-metoxi-1-propanol y se calentó hasta 80 °C por 2 días. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 1 % a 10 % de EtOAc/DCM dio el compuesto del título como un sólido amarillo (39 mg, 42 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,61 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,40 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₆H₂₀NO₃(M + H)⁺, 274,1443; encontrado 274,1443.

15 Preparación del Compuesto 189, ácido 2-(isobutoximetil)quinolina-6-carboxílico

A una solución agitada del Compuesto 188 (36 mg, 0,132 mmol) en THF (0,9 mL) y MeOH (0,3 mL) se añadió una solución de LiOH (31,5 mg, 1,317 mmol) en agua (0,3 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó usando HCl 1M ac. (hasta ~pH3). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Este material crudo se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₈NO₃(M + H)⁺, 260,1287; encontrado 260,1288.

Ejemplo 151,N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(isobutoximetil)quinolina-6-carboxamida

25 A una solución agitada del Compuesto 189 (35 mg, 0,135 mmol) en DMF (2,0 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,052 mL, 0,297 mmol), seguido por HATU (66,7 mg, 0,175 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (46,1 mg, 0,162 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 23 h, después se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. La coevaporación con heptano se usó para eliminar trazas restantes de DMF. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 20 % a 50 % de EtOAc/DCM dio el compuesto del título como un sólido blancuzco (41 mg, 58 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,35 - 4,27 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₁H₃₁N₃O₅(M + H)⁺, 526,2336; encontrado 526,2327.

40 Preparación del Compuesto 190, ácido 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxílico

A una solución agitada de ácido 2-metilquinolina-6-carboxílico (250 mg, 1,336 mmol) en MeOH (10 mL) bajo argón se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 35 mg), seguido por formiato de amonio (842 mg, 13,36 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo y se dejó agitar por 2 días (porciones adicionales de paladio sobre carbono (x 1) y formiato de amonio (x 2) se añadieron para llevar la reacción hasta el completamiento). La mezcla de reacción se filtró a través de celita y los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo resultante se tomó en agua (30 ml) y se hizo ácida mediante la adición de HCl 1M ac. (hasta ~ pH 3). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml), la capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (170 mg, 67 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 6,46 - 6,42 (m, 2H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

50 Preparación del Compuesto 191, ácido 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxílico

55 Cloruro de Fmoc (82 mg, 0,316 mmol) se añadió a una solución agitada del Compuesto 190 (55 mg, 0,288 mmol) y NaOH ac. 0,5 M (1,2 ml, 0,600 mmol) en dioxano (1,2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 19 h, después se particionó entre DCM (20 ml) y HCl 1M ac. (20 ml). La capa acuosa se extrajo con más DCM (20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el material crudo como un aceite incoloro (45 mg, 39 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (brs, 1H), 7,90 (dd, J= 12,1, 7,5 Hz, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 3H), 7,50 - 7,29 (m, 5H), 7,14 (br d, J= 8,3 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 10,8, 5,1 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 10,8, 5,1 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 2H), 2,73- 2,66 (m, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,47- 1,39 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₆H₂₃N₃O₄ (M + H)⁺, 414,1692; encontrado 414,1687.

Preparación del Compuesto 192, (9H-fluoren-9-il)metil 6-(((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)-2-metil-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato

65

A una solución agitada del Compuesto 191 (31 mg, 0,075 mmol) en DMF (1,0 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,042 mL, 0,240 mmol), seguido por HATU (37,1 mg, 0,097 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (25,6 mg, 0,090 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 h, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. La coevaporación con heptano se usó para eliminar trazas restantes de DMF. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 10 % a 80 % de EtOAc/DCM dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (32 mg, 63 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,74 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 11,6, 7,5 Hz, 2H), 7,50 - 7,37 (m, 5H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 10,8, 5,7 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 10,8, 5,8 Hz, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 5H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₄₂H₃₇N₃O₆(M + H)⁺, 680,2761; encontrado 680,2740.

Ejemplo 152, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 192 (32 mg, 0,047 mmol) en DMF (1,0 mL) se añadió piperidina (0,05 mL, 0,505 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 21 h. Se añadió más piperidina (0,05 mL, 0,505 mmol) y la reacción se agitó por 26 h. La reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 8 % a 48 % de EtOAc/DCM dio el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg, 74,3 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55 - 7,54 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 4H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 2,81 - 2,66 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₇H₂₇N₃O₄ (M + H)⁺, 458,2060; encontrado 458,2074.

Preparación del Compuesto 193, 6-bromo-2-(1-metoxietil)quinolina

A una solución agitada del Compuesto 163 (75 mg, 0,297 mmol) en DMF seca (3 mL) a 0 °C bajo argón se añadió hidruro de sodio (14,28 mg, 0,357 mmol). La reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 40 min, después se enfrió de nuevo hasta 0 °C y yodometano (0,093 mL, 1,487 mmol) se añadió en forma de gotas. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se dejó agitar por 2 días. La reacción se enfrió de nuevo hasta 0 °C y una porción adicional de hidruro de sodio (14,28 mg, 0,357 mmol) y yodometano (0,093 mL, 1,487 mmol) se añadió siguiendo el mismo procedimiento que anteriormente. El matraz se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se dejó agitar por 5 h. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo (45 mg, 57 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,61 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₁₃⁷⁹BrNO(M + H)⁺, 266,0181; encontrado 266,0174.

Preparación del Compuesto 194, ácido 2-(1-metoxietil)quinolina-6-carboxílico

A una solución agitada del Compuesto 193 (40 mg, 0,150 mmol) en THF seco (1 mL) a -78 °C se añadió en forma de gotas n-BuLi recién titulado (0,150 mL, 0,331 mmol). La reacción se dejó agitar a -78 °C por 40 min antes de añadir el CO₂ sólido. La reacción se dejó agitar a -78 °C por 30 min antes de dejarse calentar hasta la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y la capa acuosa se acidificó con HCl 1M ac. (hasta ~ pH 2/3) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite de naranja. Este material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₃H₁₄NO₃ (M + H)⁺, 232,0974; encontrado 232,0975.

Ejemplo 153, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-metoxietil)quinolina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 194 (35 mg, 0,151 mmol) en DMF (1,5 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,058 mL, 0,333 mmol), seguido por HATU (74,8 mg, 0,197 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (51,6 mg, 0,182 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 7 h. Más DIEA (0,058 mL, 0,333 mmol), seguido por HATU (74,8 mg, 0,197 mmol) y el Compuesto 2 (51,6 mg, 0,182 mmol) se añadió y se dejó agitar por 18 h, después la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C por 23 h. La reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. Las trazas restantes de DMF se eliminaron por coevaporación con heptano. Falló un intento inicial de purificar el producto crudo por cromatografía biotage usando un gradiente de 0 a 20 % de EtOAc/DCM. Por lo tanto el material se purificó 2 x por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como una sal de formiato (se usó ácido fórmico en el sistema de solvente de HPLC). La amina libre se obtuvo a través de cromatografía SCX eluyendo con MeOH, después 10 % 2M NH₃ en MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (7 mg, 9 %). ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,63

(d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,34 - 8,32 (m, 1H), 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,66 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₉H₂₈N₃O₅ (M + H)⁺, 498,2006; encontrado 498,2023.

5

Ejemplo 154, (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxamida

10

A una suspensión agitada del Ejemplo 39 (124 mg, 0,273 mmol) en etanol (9,6 mL) y acetato de etilo (7,2 mL) se añadieron 10 gotas de AcOH glacial. La reacción se purgó con argón y se añadió 10 % Pd sobre carbón activado (60 mg, 0,273 mmol). La reacción matraz se purgó con H₂, se calentó hasta 50 °C y se dejó agitar bajo 1 atm. H₂ por 24 h. Más AcOH glacial (5 gotas) se añadió y la reacción se mantuvo en agitación por 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna usando un gradiente de 13 a 25 % de EtOAc/DCM para proporcionar el producto racémico como un sólido blancuzco (69 mg). Este material se separó después en enantiómeros individuales por HPLC quiral para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (11 mg, 9 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55 - 7,54 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 4H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 2,81 - 2,66 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₇H₂₈N₃O₄ (M + H)⁺, 458,2074; encontrado 458,2058, As measured por HPLC quiral 95,7 % puro, >99 % ee. Estereoquímica absoluta desconocida.

15

20

Ejemplo 155, (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxamida

25

Siguiendo el mismo procedimiento esbozado para el Ejemplo 154, también se aisló el enantiómero opuesto por HPLC quiral para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (11 mg, 9 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55 - 7,54 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 4H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 2,81 - 2,66 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₇H₂₈N₃O₄ (M + H)⁺, 458,2074; encontrado 458,2055. Medido por HPLC quiral 99 % puro, 97,4 % ee. Estereoquímica absoluta desconocida.

30

Preparación del Compuesto 195, 6-bromo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)isoquinolina

35

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (142 mg, 3,56 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0 °C bajo argón se añadió en forma de gotas 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (0,434 mL, 3,71 mmol). La reacción se dejó agitar a 0 °C por 10 min, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 30 min. 6-Bromo-3-cloroisoquinolina (750 mg, 3,09 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 70 °C por 18 h. La reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. (30 ml) y el THF se eliminó *al vacío*. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 3 a 30 % MeOH/DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón ceroso (300 mg, 30 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,90 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,57 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,79 - 2,73 (m, 4H), 1,89 - 1,85 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₁₈⁷⁹BrN₂O (M + H)⁺, 321,0603; encontrado 321,0597.

40

45

Ejemplo 156, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)isoquinolina-6-carboxamida

50

Cloruro de tetraetilamonio (25,8 mg, 0,156 mmol) y molibdeno hexacarbonilo (41,1 mg, 0,156 mmol) se combinaron en dioxano anhidro (0,5 mL). La reacción se calentó hasta 140 °C por 2 min para formar el catalizador activo. El Compuesto 2 (89 mg, 0,311 mmol) y el del Ejemplo 155 (50 mg, 0,156 mmol) se añadieron después y la reacción se calentó hasta 130 °C por 4 h en un microondas. La mezcla de reacción se tomó en una mezcla de EtOAc y MeOH y los solventes se eliminaron *al vacío* para proporcionar un sólido negro. El material crudo se tomó en DCM/MeOH y se cargó en seco sobre sílice. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 2 a 10 % MeOH/DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (24 mg, 28 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,21 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 4,9$ Hz, 3H), 4,35 - 4,29 (m, 4H), 3,18 - 3,06 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,93 - 1,85 (m, 4H) (Nota: 1 CH₂ escondido bajo el pico del agua). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₂H₃₃N₄O₅ (M + H)⁺, 553,2445; encontrado 553,2435.

55

60

Preparación del Compuesto 196, etil 5-alilquinolina-3-carboxilato

65

Tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (1165 mg, 1,008 mmol) se añadió a una solución agitada desgasificada (3 x ciclos de vacío/argón) de etil 5-cloroquinolina-3-carboxilato (950 mg, 4,03 mmol), alil tributilestannano (3,75 mL, 12,09 mmol) y cloruro de litio (514 mg, 12,09 mmol) en DMF (40 mL) y la reacción se calentó hasta 110 °C por 23 h. La mezcla de

reacción se concentró bajo alto vacío para eliminar la mayor parte de DMF. El residuo se vertió después en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml) y se secó (Na_2SO_4). La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 0 a 40 % de EtOAc/ciclohexano proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (520 mg, 54 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,07 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,11 (ddt, $J = 16,5, 10,2, 6,3$ Hz, 1H), 5,18 (dq, $J = 10,1, 1,4$ Hz, 2H), 5,10 (dq, $J = 17,1, 1,6$ Hz, 1H), 4,50 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Preparación del Compuesto 197, etil 5-(2,3-dihidropropil)quinolina-3-carboxilato

A una solución agitada del Compuesto 196 (397 mg, 1,645 mmol) y tetróxido de osmio (20,91 mg, 0,082 mmol) en acetona (14 mL) y agua (1,4 mL) se añadió NMO (N-Metil morfolina N-óxido) (289 mg, 2,468 mmol). La reacción se dejó agitar por 18 h. Sulfato de sodio saturado ac. se añadió a la solución (10 ml) y la reacción se dejó agitar por 1,5 h. Se formó un precipitado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un semisólido amarillo (282 mg, 62 %). Este material se usó crudo directamente en la siguiente reacción. HRMS (ESI⁺): calcul. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (M + H)⁺, 276,1236; encontrado 276,1248.

Preparación del Compuesto 198, etil 5-(2-oxoetil)quinolina-3-carboxilato

A una solución agitada del Compuesto 197 (277 mg, 1,006 mmol) en MeOH (8,6 mL) y THF (3,5 mL) a 0 °C se añadió una solución de periodato de sodio (323 mg, 1,509 mmol) en agua (8,60 mL). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se dejó agitar por 1,25 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (30 ml) - se añadió salmuera para aclarar, se extrajo con una porción adicional de EtOAc (30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo (245 mg, 100 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,89 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,89 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,83 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,51 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,25 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ (M + H)⁺, 244,0794; encontrado 244,0972.

Preparación del Compuesto 199, etil 5-(2-hidroxipropil)quinolina-3-carboxilato

A una solución agitada del Compuesto 198 (245 mg, 1,007 mmol) en etanol (6,5 mL) y agua (3,25 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (191 mg, 5,04 mmol) y la reacción se dejó agitar a 0 °C por 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 6 a 80 % de EtOAc/DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido naranja pálido (99 mg, 40 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,09 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 1H), 7,55 (br d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,52 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,51 (s, 1H, OH), 3,43 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ (M + H)⁺, 246,1130; encontrado 246,1142.

Preparación del Compuesto 200, etil 5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)quinolina-3-carboxilato

A una solución del Compuesto 199 (89 mg, 0,363 mmol) en DCM anhidro (3,5 mL) se añadió imidazol (37,1 mg, 0,544 mmol) seguido por cloruro de terc-butildimetilsililo (62,9 mg, 0,417 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h, después se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con agua (1 x 10 mL), 0,25 M HCl (1 x 10 mL), salmuera (1 x 10 mL), se secó (MgSO_4) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 2 a 20 % de EtOAc/ciclohexano dio el compuesto del título como un aceite incoloro (33 mg, 25 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,10 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,49 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,80 (s, 9H), -0,10 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{Si}$ (M + H)⁺, 360,1995; encontrado 360,2009.

Preparación del Compuesto 201, ácido 5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)quinolina-3-carboxílico

A una solución agitada del Compuesto 200 (30 mg, 0,083 mmol) en THF (0,6 mL) y MeOH (0,2 mL) se añadió una solución de NaOH 2M ac. (0,083 mL, 0,167 mmol). La reacción se dejó agitar por 15,5 h, después se diluyó con agua (15 ml) y la solución se hizo ácida mediante la adición de HCl 1M ac. (hasta ~ pH 3). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), salmuera (15 ml) y se secó (Na_2SO_4), después se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25,5 mg, 92 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,59 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,4, 7,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,08 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$ (M + H)⁺, 332,1682; encontrado 332,1680.

Preparación del Compuesto 202, 5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-3-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 201 (23 mg, 0,069 mmol) en DMF (0,7 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,039 mL, 0,222 mmol), seguido por HATU (34,3 mg, 0,090 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (23,67 mg, 0,083 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 15,5 h, después se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica se lavó con una porción adicional de salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 10 a 50 % de EtOAc/DCM dio el compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido (34 mg, 82 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,02 - 8,99 (br s, 1H), 8,13 - 8,11 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 4H), 3,97 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), -0,14 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₄H₄₀N₃O₅Si (M + H)⁺, 598,2737; encontrado 598,2715.

Ejemplo 157, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5-(2-hidroxietil)quinolina-3-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 202 (31 mg, 0,052 mmol) en THF (1,5 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió lentamente TBAF (1M en THF, 0,078 mL, 0,078 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 3,75 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9 mg, 36 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 4H), 3,79 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₈H₂₆N₃O₅ (M + H)⁺, 484,1867; encontrado 484,1851.

Preparación del Compuesto 203, etil 5-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolina-3-carboxilato

A una solución agitada del Compuesto 198 (45 mg, 0,185 mmol) en CHCl₃ (2 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió ácido acético (10,58 µL, 0,185 mmol), seguido por pirrolidina (0,020 mL, 0,240 mmol). Triacetoxiborohidruro de sodio (43,1 mg, 0,203 mmol) se añadió después y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16,5 h. La reacción se diluyó con CHCl₃ (30 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de CHCl₃ (20 ml) y la capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 2 a 10 % MeOH/DCM + 2 % NH₃ 2M en MeOH dio el compuesto del título como un aceite amarillo (10 mg, 18 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,10 - 9,08 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 3H), 3,05 - 2,95 (s, 4H), 2,04 - 2,00 (m, 4H), 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₂N₂O₂ (M + H)⁺, 299,1760; encontrado 299,1757.

Ejemplo 158, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolina-3-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 203 (10 mg, 0,034 mmol) en THF (0,3 mL) y MeOH (0,1 mL) se añadió NaOH 2M ac. (0,034 mL, 0,067 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 17,5 h, después los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo resultante se tomó en agua (15 ml) y se hizo ácida usando HCl 1M ac. (hasta ~pH 3). La capa orgánica se lavó con EtOAc (10 ml) y la capa acuosa se concentró *al vacío* para proporcionar ácido 5-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolina-3-carboxílico como un sólido marrón. A una solución agitada de ácido 5-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolina-3-carboxílico (11 mg, 0,036 mmol) en DMF (0,4 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,026 mL, 0,151 mmol), seguido por HATU (17,72 mg, 0,047 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (11,21 mg, 0,039 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 24 h. Más HATU (17,72 mg, 0,047 mmol) y DIEA (0,026 mL, 0,151 mmol) se añadieron y la reacción se dejó agitar por unas 5,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 0 a 10 % MeOH/DCM + 0,5 % NH₃ 2M en MeOH dio el compuesto del título como un vidrio amarillo (8 mg, 42 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,41 (br s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 4H), 3,58 - 3,46 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,28 (s, 3H) 2,00 - 1,80 (4H, m). Nota: 4H bajo el pico de H₂O. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₂H₃₂N₄O₄ (M + H)⁺, 537,2502; encontrado 537,2485.

Ejemplo 159, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxamida

A una suspensión agitada del Ejemplo 39 (125 mg, 0,276 mmol) en MeOH (9,6 mL) y acetato de etilo (7,2 mL) se añadió AcOH glacial (10 gotas). La mezcla de reacción se sonicó y para disolver todos los sólidos. El matraz se purgó con argón y se añadió 10 % Pd sobre carbón activado (0,060 g, 0,276 mmol). El matraz se purgó después con H₂ y la reacción se calentó hasta 40 °C bajo 1 atm H₂ por 4 días. Durante este periodo de tiempo dos porciones adicionales de 10 % Pd sobre carbón activado (0,060 g, 0,276 mmol) y AcOH glacial (5 gotas) se añadieron para llevar la reacción al completamiento. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía

biotage usando un gradiente de 6 a 100 % de EtOAc/DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 19 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 3H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 4H), 3,58 - 3,52 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,74 - 2,67 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₈H₃₀N₃O₄ (M + H)⁺, 472,2231; encontrado 472,2210.

Ejemplo 160, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-8-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxamida

A una suspensión agitada de NaH (55,8 mg, 1,395 mmol) en NMP (2,0 mL) en un frasco de microondas a 0 °C bajo argón se añadió lentamente 2-metoxietanol (0,114 mL, 1,456 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante 1 h. El Compuesto 153 (100 mg, 0,404 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta 140 °C por 15 min. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se acidificó con HCl 1M ac. (hasta ~pH 3). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo. El material crudo se purificó por cromatografía SCX (eluyendo con MeOH después 10 % NH₃ 2M en MeOH) para proporcionar ácido 8-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxílico como un sólido amarillo pálido. HATU (200 mg, 0,525 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido 8-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxílico (100 mg, 0,404 mmol) y DIEA (0,225 mL, 1,293 mmol) en DMF (4,0 mL) a temperatura ambiente bajo argón. La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (115 mg, 0,404 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 22 h, después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 20 a 50 % de EtOAc/DCM, después 10 % MeOH/DCM dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (41 mg, 20 %). ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,92 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,48 - 4,44 (m, 2H), 4,32 - 4,26 (m, 4H), 3,99 - 3,95 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₉H₂₈N₃O₆ (M + H)⁺, 514,1973; encontrado 514,1965.

30 Preparación del Compuesto 204, ácido 5-alilquinolina-3-carboxílico

A una solución agitada del Compuesto 196 (73 mg, 0,303 mmol) en THF (1,8 mL) y MeOH (0,6 mL) se añadió NaOH 2M ac. (0,303 mL, 0,605 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 19 h, después los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo resultante se tomó en agua (25 ml) y se acidificó con HCl 1M ac. (hasta ~pH2/3). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y la capa orgánica se lavó con 1M NaOH (2 x 20 ml) y una vez con agua (10 ml). La capa acuosa combinada se acidificó (hasta ~ pH 2/3) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo/marrón (32 mg, 50 %). Este material se usó sin ninguna purificación adicional. HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₃H₁₂NO (M + H)⁺, 214,0868; encontrado 214,0866.

40 Ejemplo 161, 5-alil-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-3-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 204 (29 mg, 0,136 mmol) en DMF (1,2 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,047 mL, 0,272 mmol), seguido por HATU (61,1 mg, 0,161 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (35,2 mg, 0,124 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 18,5 h, después se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. La muestra se secó al aire por 1 h, después se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (39 mg, 66 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 5H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,21 - 6,11 (m, 1H), 5,16 - 5,10 (m, 2H), 4,35 - 4,29 (m, 4H), 4,00 - 3,96 (m, 2H), 2,27 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₉H₂₆N₃O₄ (M + H)⁺, 480,1918; encontrado 480,1895.

Preparación del Compuesto 205, butil 8-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinolina-6-carboxilato

55 A una solución agitada del Compuesto 153 (119 mg, 0,481 mmol) en NMP anhidro (3,0 mL) se añadió N,N,N'-trimetilenodiamina (0,320 mL, 2,406 mmol). La reacción se calentó hasta 140 °C en un microondas por 10,75 h. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (30 ml) y sat. NaHCO₃ ac. (30 ml). La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (2 x 20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó Na₂SO₄ y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo/marrón. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 5 a 10 % MeOH/DCM + 5 % 2M NH₃ en MeOH dio el compuesto del título como un aceite amarillo (60 mg, 38 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,96 - 8,92 (m, 1H), 8,21 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₉H₂₈N₃O₂ (M + H)⁺, 330,2183; encontrado 330,2195.

65 Preparación del Compuesto 206, sal de clorhidrato del ácido 8-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinolina-6-carboxílico

Una solución del Compuesto 205 (55 mg, 0,167 mmol) en HCl 6M ac. (1,0 mL, 0,167 mmol) se calentó hasta 80 °C por 5 h, después de esto el material de partida había sido consumido según lo indicado por LCMS. Por lo tanto los solventes se eliminaron *al vacío* y las trazas restantes de agua se eliminaron por coevaporación con MeCN, después tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 9,33 - 9,28 (m, 2H), 8,81 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 1H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,94 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₅H₂₀N₃O₂ (M + H)⁺, 274,1556; encontrado 274,1555.

10 Ejemplo 162, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-8-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinolina-6-carboxamida

15 A una solución agitada del Compuesto 206 (51,7 mg, 0,167 mmol) en DMF (2,0 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió DIEA (0,151 mL, 0,868 mmol), seguido por HATU (82 mg, 0,217 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 5 min antes de añadir el Compuesto 2 (47,4 mg, 0,167 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 15,5 h. La mezcla de reacción se particionó entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). Salmuera (10 ml) se añadió a la capa acuosa la cual se extrajo posteriormente con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. Las trazas de DMF se eliminaron por coevaporación con heptano, para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo/marrón. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 3 a 20 10 % MeOH/DCM, después 10 % MeOH/DCM + 2 a 5 % 2M NH₃ en MeOH dio el compuesto del título como un sólido naranja pálido (56 mg, 62 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,94 - 8,90 (m, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 4H), 3,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,33 (br s, 6H), 2,24 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₁H₃₃N₅O₄ (M + H)⁺, 541,2636; encontrado 541,2628.

25 Preparación del Compuesto 207, 3-((6-bromoquinolin-2-il)(metil)amino)propanonitrilo

30 6-Bromo-2-cloroquinolina (250 mg, 1,031 mmol) y N-metil-beta-alanina nitrilo (0,482 mL, 5,15 mmol) en NMP (10 mL) se calentaron hasta 140 °C en el microondas por 5 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ sat. ac. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) - se tuvo que agregar más agua y salmuera para limpiar la capa acuosa. La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se concentró al vacío para dar un semisólido de color marrón pálido. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 5 a 40 % MeOH/DCM dio el compuesto del título como un sólido amarillo (193 mg, 32 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 35 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₃H₁₃⁷⁹BrN₃ (M + H)⁺, 290,0287; encontrado 290,0283.

Preparación del Compuesto 208, 2-(trimetilsilil)etil 2-((2-cianoetil)(metil)amino)quinolina-6-carboxilato

40 A una suspensión agitada del Compuesto 207 (100 mg, 0,345 mmol), paladaciclo de Hermann (16,2 mg, 0,017 mmol) y tri-t-butilfosfonio tetrafluoroborato (20 mg, 0,069 mmol) en 2-(trimetilsilil)-etanol (3,0 mL) se añadió molibdeno hexacarbonilo (182 mg, 0,689 mmol) seguido por DBU (1,0M en THF, 1,03 ml, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C en un microondas por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celita y se concentró al vacío. La reacción cruda se cargó en una columna SCX y se eluyó con MeOH, 1 % NH₃ 2M en MeOH/MeOH, después 10 % NH₃ 2M en MeOH/MeOH para proporcionar un aceite marrón. La purificación de este aceite por cromatografía biotage usando un gradiente de 5 a 40 % de EtOAc/ciclohexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (84 mg, 69 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,40 (br s, 1H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 2H), 4,13 - 4,05 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 1,26 - 1,07 (m, 2H), 0,12 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₉H₂₅N₃NaO₂Si (M + Na)⁺, 379,1632; encontrado 379,1626.

50 Preparación del Compuesto 209, ácido 2-((2-cianoetil)(metil)amino)quinolina-6-carboxílico

55 A una solución agitada del Compuesto 208 (81 mg, 0,228 mmol) en THF (2,5 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió lentamente TBAF (1,0M en THF, 0,342 mL, 0,342 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación por 20,5 h. Agua (10 ml) se añadió y la mezcla de reacción se concentró para eliminar THF. La capa acuosa se acidificó usando HCl 1M ac. (hasta ~pH 3) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 53 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,77 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 60 2,89 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

Preparación del Compuesto 210, 2-((2-cianoetil)(metil)amino)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida

65 A una solución agitada del Compuesto 209 (27 mg, 0,091 mmol) y DIEA (0,048 mL, 0,273 mmol) en DMF (1 mL) bajo argón se añadió HATU (41,5 mg, 0,109 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 3 min antes de la adición del

Compuesto 2 (31,0 mg, 0,109 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 22 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (Na₂SO₄) para proporcionar el producto crudo como un sólido de color beige. El sólido se cargó en seco sobre sílice usando DCM/MeOH y se purificó por cromatografía de columna usando un gradiente de 0 a 10 % de EtOAc/DCM, después 5 a 10 % MeOH/DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido beige (44 mg, 93 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 3,6 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,28 (m, 4H), 4,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,91 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₀H₂₈N₅O₄ (M + H)⁺, 522,2136; encontrado 522,2140.

Ejemplo 163, ácido 3-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoi)quinolin-2-il)(metil)amino)propanoico

A una solución agitada del Compuesto 210 (20 mg, 0,038 mmol) en THF (0,6 mL) se añadió hidrógeno peróxido (35 %, 0,3 mL, 0,038 mmol) y NaOH 1M ac. (0,3 mL, 0,038 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 28,5 h. Más NaOH 1M ac. (0,3 mL, 0,038 mmol) se añadió y se dejó agitar por 2 días más. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y la capa acuosa se lavó con EtOAc (5 ml). La capa acuosa se acidificó usando HCl 1M ac. (hasta ~pH 2) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto como un sólido de color beige. Este material se trituro con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,6 mg, 8 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 4H), 3,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,61 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₀H₂₉N₄O₆ (M + H)⁺, 541,2082; encontrado 541,2075.

Preparación del Compuesto 211, terc-butil (4-((6-bromoquinolin-2-il)oxi)butil)carbamato

NaH (60 %) (0,095 g, 2,378 mmol) se añadió a una solución de 4-(Boc-amino)-1-butanol (0,432 mL, 2,378 mmol) en THF seco (7 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 5 min, después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por 30 min. 6-Bromo-2-cloroquinolina (0,481 g, 1,981 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo por 4,5 h. La reacción se dejó enfriar, se concentró para eliminar THF y se diluyó con agua (10 mL) y NaHCO₃sat. ac. (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 3 a 30 % de EtOAc/ciclohexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco (484 mg, 62 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,68 (br s, 1H), 4,48 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,24 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,70 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₈H₂₄⁷⁹BrN₂O₃(M + H)⁺, 395,0970; encontrado 395,0695.

Preparación del Compuesto 212, ácido 2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)butoxi)quinolina-6-carboxílico

n-BuLi (2,1 M en hexanos, 0,632 mL, 1,328 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución del Compuesto 211 (250 mg, 0,632 mmol) en THF seco (7,5 mL) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C por 40 min antes de añadir el CO₂ sólido. Después de agitar por pocos min, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta cerca de la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con agua (5 mL), después se concentró para eliminar THF, se diluyó con agua (10 mL), se lavó con EtOAc (1 x 10 mL) - se añadió salmuera para aclarar. La fase acuosa se acidificó con HCl 2M ac. (-hasta pH 2-3) después se extrajo con DCM (2 x 10 mL) y EtOAc (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 40 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (br s, OH), 8,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,00 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 1,77 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,55 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₉H₂₅N₂O₅ (M + H)⁺, 361,1763; encontrado 361,1767.

Ejemplo 164, terc-butil (4-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoi)quinolin-2-il)oxi)butil)carbamato

HATU (108 mg, 0,283 mmol) se añadió a una solución del Compuesto 212 (85 mg, 0,236 mmol) y DIEA (0,123 mL, 0,708 mmol) en DMF seca (2,0 mL). La reacción se mantuvo en agitación por 3 min antes de añadir el Compuesto 2 (79 mg, 0,236 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío*, las trazas restantes de DMF se eliminaron por coevaporación con heptano. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 5 a 40 % de EtOAc/DCM proporcionó una goma de color marrón. El producto, aunque por lo demás estaba limpio, todavía contenía DMF por lo tanto la muestra se volvió a disolver en EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (1 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró *al vacío*. Se usó heptano en un intento de eliminar cualquier DMF restante y se

5 secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón pegajoso (60 mg, 41 %). ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,48 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,34 - 4,29 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₅H₃₈N₄O₇ (M + H)⁺, 627,2813; encontrado 627,2800.

Preparación del Compuesto 213, 1-(4-bromo-2-nitrofenil)-N,N-dimetilmetanamina

10 A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (228 mg, 0,991 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente se añadió dimetilamina (2,0 M en THF, 0,743 mL, 1,487 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1,5 h antes de añadir NaBH(OAc)₃ (315 mg, 1,487 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar 16 h. Se añadió más dimetilamina (2,0 M en THF, 0,743 mL, 1,487 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 2,0 h antes de añadir NaBH(OAc)₃ adicional (315 mg, 1,487 mmol). La reacción se dejó agitar toda la noche por 16 h, después se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con NaHCO₃ (1x 10 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (1 x 10 mL). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el material crudo como un aceite amarillo. La purificación por cromatografía biotage (columna KP-NH₂) usando un gradiente de 0 a 40 % de EtOAc/ciclohexano proporcionó el producto requerido como un aceite amarillo (179 mg, 70 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,03 (br s, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,32 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₉H₂₇⁷⁹BrN₂O₂ (M + H)⁺, 259,0077; encontrado 259,0074.

Preparación del Compuesto 214, 5-bromo-2-((dimetilamino)metil)anilina

25 Una mezcla del Compuesto 213 (101 mg, 0,390 mmol) y SnCl₂·2H₂O (440 mg, 1,95 mmol) en EtOAc (3,0 mL) y DCM (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente por 24 h, y después cuidadosamente se vertió en NaHCO₃ sat. ac. (30 ml), se filtró después para eliminar los sólidos. La capa acuosa se extrajo después con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo. Este material se purificó por cromatografía SCX, eluyendo con MeOH después 10 % 2M NH₃/MeOH para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 62 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,85 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 30 6,61 (dd, *J* = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 5,51 (br s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,10 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₉H₁₃⁸¹BrN₂(M + H)⁺, 231,0315; encontrado 231,0318.

Preparación del Compuesto 215, N-(5-bromo-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

35 Cloruro de oxalilo (0,032 mL, 0,378 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de ácido 2-metil-6-quinolina carboxílico (62,5 mg, 0,334 mmol) y DMF (0,431 μL, 5,56 μmol) en DCM seco (2 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 1,5 h. El solvente se eliminó *al vacío*, una porción adicional de DCM anhidro (2 ml) se añadió y después se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se volvió a disolver en DCM (1 ml x 2) y se añadió a una solución del Compuesto 214 (51 mg, 0,223 mmol) y piridina (0,090 mL, 1,113 mmol) en DCM anhidro (2 ml). La reacción se dejó agitar por 19 h, después se vertió en NaHCO₃ sat. ac. (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un aceite verde. La purificación por cromatografía biotage con una columna KP-NH usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc/ciclohexano proporcionó el producto requerido como un sólido verde (45 mg, 51 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 12,10 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 45 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,40 (s, 6H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₀H₂₀⁷⁹BrN₃O (M + H)⁺, 398,0868; encontrado 398,0858.

Preparación del Compuesto 216, N-(2-((dimetilamino)metil)-5-((difenilmetileno)amino)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

50 Acetato de paladio (2,42 mg, 0,011 mmol) se añadió a una suspensión del Compuesto 215 (43 mg, 0,108 mmol), xantphos (12,49 mg, 0,022 mmol), carbonato de cesio (70,4 mg, 0,216 mmol) y benzofenona imina (21,5 mg, 0,119 mmol) en dioxano anhidro (1,2 ml). La reacción se desgasificó por 4 x ciclos de vacío/argón y se calentó hasta 100 °C por 22 h. Se añadió más acetato de paladio(II) (2,424 mg, 10,80 μmol) y xantphos (12,49 mg, 0,022 mmol) y la reacción se dejó calentar a 100 °C por 24 h. La reacción se diluyó con DCM (30 ml) y los sólidos se filtraron. El filtrado se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía biotage (columna KP-NH₂) usando un gradiente de 8 a 100 % de EtOAc/ciclohexano dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (16,5 mg, 31 %). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₃H₃₁N₄O (M + H)⁺, 499,2498; encontrado 499,2492.

60 Ejemplo 165, N-(5-amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

65 A una solución agitada del Compuesto 216 (17 mg, 0,034 mmol) en THF (0,5 mL) a temperatura ambiente se añadió lentamente 2M HCl ac. (0,043 mL, 0,085 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 2,25 h. Los solventes se eliminaron *al vacío* y las trazas de agua se eliminaron por coevaporación con tolueno. El residuo resultante se tomó después en DCM/MeOH y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró de nuevo para proporcionar N-(5-amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida. Cloruro de oxalilo (4,73 μL, 0,056 mmol) se añadió en forma

de gotas a una solución de ácido 1,4-benzodioxano carboxílico (8,89 mg, 0,049 mmol) y DMF (0,064 μ L, 0,822 μ mol) en DCM seco (0,5 mL). La RM se mantuvo en agitación por 1,5 h a temperatura ambiente. Más DMF (0,064 μ L, 0,822 μ mol) y cloruro de oxalilo (4,73 μ L, 0,056 mmol) se añadieron y la reacción se agitó por 1,5 h. El DCM se eliminó después *al vacío*. Una porción adicional de DCM anhidro (2 ml) se añadió y se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se volvió a disolver en DCM (1 ml x 2) y se añadió a una solución de N-(5-amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (11 mg, 0,033 mmol) y piridina (0,027 mL, 0,329 mmol) en DCM anhidro (0,5ml). Se añadió dioxano (0,5 mL) y DMF (0,5 mL) en un intento por solubilizar todos los sólidos en la reacción. La reacción se dejó agitar por 17 h. Se preparó más cloruro [para formar 5 equivalentes, usando el mismo procedimiento anterior y cloruro de oxalilo (14,0 μ L, 0,165 mmol), ácido benzodioxano carboxílico (29,7 mg, 0,165 mmol) y DMF (0,32 μ L, 4,11 μ mol)]. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 22 h. La reacción se particionó entre DCM (10 mL) y 1M NaOH (10 ml). La capa acuosa se extrajo con una porción adicional de DCM (10 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo (16 mg). La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 0 a 6 % MeOH/DCM proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (8,8 mg, 54 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,4, 3,0$ Hz, 3H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,34 (s, 6H). HRMS (ESI $^+$): calcul. para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$ (M + H) $^+$, 497,2183; encontrado 497,2171.

20 Preparación del Compuesto 217, (4-bromo-2-nitrofenil)metanol

A una suspensión agitada de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (550 mg, 2,391 mmol) en etanol (14 mL) y agua (7 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (452 mg, 11,96 mmol) y la reacción se dejó agitar a 0 °C por 17,5 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (536 mg, 97 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Cloroformo- d) δ 8,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H).

30 Preparación del Compuesto 218, 4-bromo-1-(metoximetil)-2-nitrobenzoceno

A una solución agitada del Compuesto 217 (313 mg, 1,349 mmol) en DCM (4,0 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio (405 mg, 10,12 mmol) en agua (4,0 mL). La reacción se mantuvo en agitación por 10 min antes de añadir hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (458 mg, 1,349 mmol), seguido por sulfato de dimetilo (0,256 mL, 2,70 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 20 h, después se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío* para dar el producto crudo como un aceite amarillo/marrón. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 5 a 40 % de EtOAc/ciclohexano dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (289 mg, 87 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Cloroformo- d) δ 8,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,51 (s, 3H).

40 Preparación del Compuesto 219, 5-bromo-2-(metoximetil)anilina

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (702 mg, 3,11 mmol) se añadió a una solución agitada del Compuesto 218 (153 mg, 0,622 mmol) en acetato de etilo (4,5 mL) y DCM (1,5 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 20 h. La reacción se vertió cuidadosamente en NaHCO_3 sat. ac. (30 ml) y después se filtró. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml) y la capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (95 mg, 71 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Cloroformo- d) δ 6,93 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,34 (s, 3H).

50 Preparación del Compuesto 220, N-(5-bromo-2-(metoximetil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

Cloruro de oxalilo (0,060 mL, 0,708 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de ácido 2-metil-6-quinolina carboxílico (117 mg, 0,625 mmol) y DMF (0,806 μ L, 10,41 μ mol) en DCM anhidro (4 mL). La reacción se mantuvo en agitación por 1 h. El solvente se eliminó *al vacío*. Dos porciones adicionales de DCM anhidro (2 ml) se añadieron y se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se volvió a disolver en DCM (1 ml x 2) y se añadió a una solución del Compuesto 219 (90 mg, 0,417 mmol) y piridina (0,168 mL, 2,083 mmol) en DCM anhidro (2 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 2 h a temperatura ambiente, después se vertió en NaHCO_3 sat. ac. y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un semisólido verde que se cargó seco sobre sílice. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 6 a 50 % de EtOAc/ciclohexano dio el compuesto del título como un sólido blancuzco (83 mg, 52 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Cloroformo- d) δ 9,86 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,83 (s, 3H). HRMS (ESI $^+$): calcul. para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (M + H) $^+$, 385,0552; encontrado 385,0541.

65 Preparación del Compuesto 221, N-(5-((difenilmetileno)amino)-2-(metoximetil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

Acetato de paladio (4,72 mg, 0,210 mmol) se añadió a una suspensión del Compuesto 220 (81 mg, 0,210 mmol), xantphos (24,33 mg, 0,231 mmol), carbonato de cesio (137 mg, 0,421 mmol) y benzofenona imina (0,039 mL, 0,231 mmol) en dioxano anhidro (2,0 ml). La reacción se desgasificó mediante 4 x ciclos de vacío/argón y se calentó hasta 100 °C por 23 h. Más acetato de paladio(II) (4,72 mg, 0,210 mmol) y xantphos (24,33 mg, 0,231 mmol) se añadieron y la reacción se dejó calentar a 100 °C por 3 días. La reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 12 a 100 % de EtOAc/ciclohexano dio el compuesto del título como un sólido amarillo (54 mg, 53 %). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₂H₂₆N₃O₂ (M + H)⁺, 486,2182; encontrado: 486,2192.

10 Ejemplo 166, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-(metoximetil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

A una solución agitada del Compuesto 221 (49 mg, 0,101 mmol) en THF (1,0 mL) a temperatura ambiente se añadió lentamente HCl 2M ac. (0,126 mL, 0,252 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 3 h. Los solventes se eliminaron *al vacío* y las trazas restantes de agua se eliminaron por coevaporación con tolueno. La N-(5-amino-2-(metoximetil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida cruda se secó adicionalmente bajo alto vacío.

Cloruro de oxalilo (0,015 mL, 0,171 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de ácido 1,4-benzodioxano carboxílico (27,2 mg, 0,151 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,195 µL, 2,52 µmol) en DCM anhidro (1,0 mL). La reacción se mantuvo en agitación por 1,5 h. El solvente se eliminó *al vacío*, una porción adicional de DCM anhidro (2 ml) se añadió y se concentró de nuevo.

El residuo resultante se volvió a disolver en DCM (1 ml + 0,5 ml) y se añadió a una solución de N-(5-amino-2-(metoximetil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (32,4 mg, 0,101 mmol) y piridina (0,082 mL, 1,008 mmol) en DCM anhidro (2,0 ml) y DMF anhidra (0,5 ml). La reacción se dejó agitar por 21 h, después se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NH₄Cl sat. ac. (10 ml), agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄) para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo. Un intento de purificar el material por cromatografía de columna usando un gradiente de 5 a 75 % de EtOAc/DCM no pudo proporcionar el producto crudo. Por lo tanto este material se purificó adicionalmente por TLC preparativa (3:1 DCM/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2 mg, 4 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,35 - 4,29 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₈H₂₆N₃O₅ (M + H)⁺, 484,1872; encontrado: 484,1848.

35 Ejemplo 167, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

Siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 166, se aisló un producto secundario por TLC preparativa (1:1 EtOAc/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,2 mg, 2,5 %). ¹H NMR (500 MHz, MeOD/CDCl₃, 6:1) δ 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 2H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,34 - 4,29 (m, 4H), 2,79 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₇H₂₄N₃O₅(M + H)⁺, 470,1710; encontrado: 470,1690.

Preparación del Compuesto 222, 5-bromo-1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol 2,2-dióxido

45 Yodometano (0,045 mL, 0,726 mmol) se añadió a una suspensión agitada de 5-bromo-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol 2,2-dióxido (150 mg, 0,605 mmol) y carbonato de potasio (125 mg, 0,907 mmol) en DMF anhidra (6 mL) a temperatura ambiente bajo argón. La reacción se mantuvo en agitación por 17,5 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*, alto vacío se usó para eliminar trazas restantes de DMF. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 5 a 40 % de EtOAc/ciclohexano dio el compuesto del título como un sólido blancuzco (130 mg, 82 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,14 (s, 3H).

55 Preparación del Compuesto 223, 2-(trimetilsilil)etil 1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-5-carboxilato 2,2-dióxido

A una suspensión agitada del Compuesto 222 (116 mg, 0,443 mmol), paladaciclo de Hermann (20,8 mg, 0,022 mmol) y tri-t-butilfosfonio tetrafluoroborato (25,7 mg, 0,089 mmol) en 2-(trimetilsilil)-etanol (3,5 mL) se añadió molibdeno hexacarbonilo (234 mg, 0,885 mmol) seguido por DBU (0,20 ml, 1,328 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C en un microondas por 1 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró bajo alto vacío para eliminar el solvente. El residuo resultante se tomó en DCM (20 ml) y se lavó con NH₄Cl sat. ac. (25 ml), agua (25 ml - se tuvo que añadir salmuera para limpiar) y salmuera (5 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón. La purificación por cromatografía biotage usando un gradiente de 5 a 40 % de EtOAc/ciclohexano dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (25 mg, 17 %). ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,19 - 1,02 (m, 2H), 0,10 (s, 9H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₁₂H₁₇NO₄SSi (M - 2 x Me)⁺, 300,0720; encontrado: 300,0722.

Ejemplo 168, N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-methy)-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-5-carboxamida 2,2-dióxido

5 A una solución agitada del Compuesto 223 (24 mg, 0,073 mmol) en THF (1,0 mL) a temperatura ambiente bajo argón se añadió lentamente TBAF (1,0M en THF, 0,110 mL, 0,110 mmol) la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 3 h. Agua (10 ml) se añadió y la mezcla de reacción se concentró para eliminar THF. La capa acuosa se acidificó (hasta ~pH 3) usando HCl 1M ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) - se añadió salmuera para aclarar. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar ácido 1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-5-carboxílico 2,2-dióxido como un semisólido blanco (31 mg). HATU (29,4 mg, 0,077 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido 1-metil-1,3-dihidrobenzo[c]isotiazol-5-carboxílico 2,2-dióxido (17 mg, 0,064 mmol) y DIEA (0,034 mL, 0,193 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente bajo argón. La reacción se mantuvo en agitación por 3 min antes de la adición del Compuesto 2 (18,29 mg, 0,064 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 18 h, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna usando un gradiente de 0 a 10 % de EtOAc/DCM dio el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 57 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 7,98 (br s, 1H), 7,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,34 - 4,28 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₂₅H₂₄N₃O₆S (M + H)⁺, 494,1386; encontrado: 494,1364.

Compuesto 224, N-(2-fluoro-5-nitrofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

25 Cloruro de oxalilo (3,25 mL, 38,4 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de ácido 2-metilquinolina-6-carboxílico (6,59 g, 35,2 mmol) y DMF (0,0062 mL, 0,080 mmol) en DCM seco (80 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, y después se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se concentró de nuevo. Este residuo se disolvió en piridina (80 mL) y 2-fluoro-5-nitroanilina (5,00 g, 32,00 mmol) se añadió en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h, y después se vertió en agua (100 mL). El precipitado verde se filtró y se lavó varias veces con agua, Et₂O y finalmente con una cantidad mínima de DCM para proporcionar el compuesto del título (10,42 g, 100 %) como un sólido verde claro el cual no requiere purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,70 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 6,45, 2,93 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,48, 2,02 Hz, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,86 Hz, 1H), 7,65 (app t, J = 9,25 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 326,0934 C₁₇H₁₃FN₃O₃ requiere 326,0935.

35 Compuesto 225, N-(5-amino-2-fluorofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

A una solución de N-(2-fluoro-5-nitrofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (10,42 g, 32,00 mmol) en etanol (120 mL) y agua (40 mL), se añadieron cloruro de amonio (11,99 g, 224 mmol) y hierro en polvo (12,52 g, 224 mmol) y la suspensión resultante se dejó agitar a 90 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y DCM y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón claro como el producto crudo, el cual se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (9,46 g, 100 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,67 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,74, 1,67 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 9,78, 8,28 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 6,58, 2,74 Hz, 1H), 6,46-6,39 (m, 1H), 5,05 (bs, 2H), 2,70 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 296,1191 C₁₇H₁₅FN₃O requiere 296,1194.

El Compuesto 226, N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

50 4-fluoro-3-nitroanilina (1,00 g, 6,41 mmol), ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxílico (1,154 g, 6,41 mmol) y EDC (3,07 g, 16,01 mmol) se disolvieron en DMF seca (45 mL), después se añadió piridina en forma de gotas y la mezcla naranja/marrón resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 72 horas. La mezcla de reacción se lavó después con agua (2 x 50 mL) y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH 9:1 (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido naranja como el producto crudo, que se purificó a través de cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente (de 0 a 10 % MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,98 g, 48 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,47 (s, 1H), 8,69 (dd, J 6,48, 2,88 Hz, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 11,12, 9,22 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,08, 2,42 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 4,36-4,29 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 319,0729 C₁₅H₁₂FN₂O₅ requiere 319,0725.

60 Compuesto 227, N-(3-amino-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

65 A una solución de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida (10,19 g, 32,00 mmol) en etanol (100 mL) y agua (33 mL) se añadieron cloruro de amonio (11,99 g, 224 mmol) y hierro en polvo (12,52 g, 224 mmol) y la suspensión resultante se dejó agitar a 90 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y DCM y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón claro como el producto crudo, el cual se llevó directamente a la siguiente etapa sin

ninguna purificación adicional (9,23 g, 100 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 9,81 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,51, 1,76 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,51, 2,27 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 10,60, 9,10 Hz, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 5,14 (bs, 2H), 4,33-4,26 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 289,0990 C₁₅H₁₄FN₂O₃ requiere 289,0983.

5

Compuesto 228, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

Procedimiento A: *N*-(3-amino-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamida (0,600 g, 2,081 mmol), ácido 2-metilquinolina-6-carboxílico (0,468 g, 2,498 mmol) y EDC (0,998 g, 5,20 mmol) se disolvieron en DMF seca (12 mL), después piridina (0,84 mL, 10,41 mmol) se añadió en forma de gotas y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y el precipitado se lavó varias veces con agua y Et₂O para proporcionar el producto crudo como un sólido verde pálido, que se purificó a través de cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente (de 0 a 10 % MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,45 g, 47 %).

10

Procedimiento B: A una suspensión de ácido 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxílico (12,70 g, 70,5 mmol) en DCM seco (100 mL), se añadieron DMF (6,16 µL, 0,080 mmol) y cloruro de oxalilo (6,51 mL, 77 mmol) en forma de gotas y la solución verde resultante se dejó agitar a 20 °C por 3 horas después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar un sólido verde pálido seco. El sólido se disolvió en piridina (100 mL) y *N*-(5-amino-2-fluorofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (9,46 g, 32,0 mmol) se añadió en una porción. La suspensión amarilla oscura resultante se mantuvo en agitación por 2 horas después de lo cual se vertió en agua (100 mL). El precipitado amarillo se filtró y se lavó varias veces con agua, Et₂O y finalmente con una cantidad mínima de DCM para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo pálido el cual no requiere purificación adicional (12,5 g, 85 %).

15

20

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,37 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,65 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,77 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 8,77, 2,19 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,01, 2,63 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 8,51, 2,09 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 9,98, 8,69 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 2,71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 458,1499 C₂₆H₂₁FN₃O₄ requiere 458,1511.

25

El Compuesto 229, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida

Una solución de *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (5,00 g, 10,93 mmol) y dióxido de selenio (1,334 g, 12,02 mmol) en DMF seca (40,00 mL) y dioxano (120,00 mL) se calentó a 152 °C por 1h después de lo cual la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo el cual se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (5,15 g, 100 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,54 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,81-8,77 (m, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,73, 1,95 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,73 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 6,93, 2,57 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,26 Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,99 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,30, 1,99 Hz, 1H), 7,31 (app t, *J* = 9,97 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,30 Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 472,1290 C₂₆H₁₉FN₃O₅ requiere 472,1303.

35

Ejemplo 169, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Una solución de *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida (1,19 g, 2,52 mmol) y 1-etilpiperazina en DCM seco (20 mL) se dejó agitar a 20 °C por 6 h, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,605 g, 7,57 mmol) en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 2 h. La reacción se apagó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo con una mezcla DCM/MeOH 9/1 (3 x 20 mL). La purificación a través de cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente DCM/MeOH de 0 a 20 %, seguido por lavado en agua y trituración en Et₂O proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (0,950 g, 66 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,41 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,86 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,67 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,67, 1,86 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,14, 2,55 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,67 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,27 Hz, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,53, 1,83 Hz, 1H), 7,29 (app t, *J* = 9,16 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 4,36-4,25 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,64-2,18 (m, 10H), 0,99 (t, *J* = 6,41 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 570,2532 C₃₂H₃₃FN₅O₄ requiere 570,2511.

50

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 169, sustituyendo la amina apropiada por 1-etilpiperazina.

Ejemplo 170, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida

60

Ejemplo 171, 2-(azetidín-1-ilmetil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 172, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(piperidín-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 173, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

65

- Ejemplo 174, *N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(piperazin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 175, (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida
- 5 Ejemplo 176, (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 177, 2-((4-(*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-carboxamida
- 10 Ejemplo 178, 2-((4-(*ciclopropil*piperazin-1-il)metil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 179, 2-((4-(*sec*-butil)piperazin-1-il)metil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 180, *N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(((1*S*,4*S*)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)quinolina-6-carboxamida
- 15 Ejemplo 181, 2-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-ilmetil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 182, *N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((3-metilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida
- 20 Ejemplo 183, *N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((3,3-dimetilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida
- Ejemplo 184, *N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etil-1,4-diazepan-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Tabla E

25

Compuesto	¹ H NMR	Espect. de masas
30 Ejemplo 170	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,39 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 1,77 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 8,39 Hz, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 8,39, 1,77 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> 2,82 Hz, 7,33 Hz, 1H), 8,08 (1H, d, <i>J</i> 8,51 Hz, CH), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,51 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> 2,13 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,52, 2,13 Hz, 1H), 7,29 (app t, <i>J</i> = 9,39 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,52 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 2,63-2,50 (m, 4H), 1,80-1,69 (m, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ 527,2074 C ₃₀ H ₂₈ FN ₄ O ₄ requiere 527,2089
40 Ejemplo 171	¹ H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,59 (d, <i>J</i> = 1,90 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 8,87 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 8,87, 1,90 Hz, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 6,97, 3,17 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,87 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,87 Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,28 Hz, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 8,38, 2,28 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 9,90, 8,76 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,38 Hz, 1H), 4,36-4,29 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,47 (t, <i>J</i> = 7,30 Hz, 4H), 2,21 (qn, <i>J</i> = 7,30 Hz, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ 513,1930 C ₂₉ H ₂₆ FN ₄ O ₄ requiere 513,1933
45 Ejemplo 172	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,39 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 7,08, 2,26 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 1H), 7,74 (app d, <i>J</i> = 7,60 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 1H), 7,29 (app t, <i>J</i> = 8,93 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 7,60 Hz, 1H), 4,37-4,28 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 2,48-2,37 (m, 4H), 1,63-1,48 (m, 4H), 1,47-1,36 (m, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ 541,2242 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₄ requiere 541,2246
50 Ejemplo 173	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,40 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 1,68 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 8,40 Hz, 1H), 8,25 (dd, <i>J</i> = 8,40, 1,68 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 7,56, 2,52 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,81 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,40 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 2,52 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,40, 1,68 Hz, 1H), 7,29 (app t, <i>J</i> = 9,24 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 9,24 Hz, 1H), 4,37-4,27 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,54-2,27 (m, 8H), 2,16 (m, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 556,2329 C ₃₁ H ₃₁ FN ₅ O ₄ requiere 556,2355

65

ES 2 730 705 T3

Ejemplo 174	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,41 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,73 (bs, 1H), 8,67 (d, J = 1,66 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,71 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,71, 1,66 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,08, 2,72 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,71 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,54 (d, J = 2,11 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,42, 2,11 Hz, 1H), 7,30 (app t, J = 10,10 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,35-4,27 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,19-3,09 (m, 4H), 2,76-2,66 (m, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ 542,2190 C ₃₀ H ₂₉ FN ₅ O ₄ requiere 542,2198
Ejemplo 175	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,38 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,79 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,51, 1,79 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,17, 2,69 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,54 (d, J = 2,07 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,28, 2,07 Hz, 1H), 7,29 (app t, J = 10,01 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H), 4,24 (d, J = 14,04 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 14,04 Hz, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,22 (dd, J = 9,56, 8,36 Hz, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,44-1,33 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,04 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 541,2237 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₄ requiere 541,2246
Ejemplo 176	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,38 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,42, 2,60 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,27 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,27 Hz, 1H), 7,29 (app t, J = 10,11 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,27 Hz, 1H), 4,38-4,27 (m, 4H), 4,24 (d, J = 13,93 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 13,93 Hz, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,22 (dd, J = 9,56, 8,36 Hz, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,03 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 541,2221 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₄ requiere 541,2246
Ejemplo 177	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,50 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,39 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,39, 1,53 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,29, 2,43 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,39 Hz, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,57 (d, J = 2,22 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,51, 2,22 Hz, 1H), 7,28 (app t, J = 9,82 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 4,35-4,27 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,09-2,54 (m, 8H), 1,46-0,94 (bs, 9H).	Encontrado [M+H] ⁺ 598,2809 C ₃₄ H ₃₇ FN ₅ O ₄ requiere 598,2824
Ejemplo 178	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,38 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 9,05, 2,55 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 6,80, 2,55 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,65, 1,70 Hz, 1H), 7,30 (app t, J = 9,87 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,57 (bs, 4H), 2,57 (bs, 4H), 2,44 (bs, 4H), 1,61 (app heptet, J = 3,23 Hz, 1H), 0,42-0,37 (m, 2H), 0,29-0,25 (m, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ 582,2487 C ₃₃ H ₃₃ FN ₅ O ₄ requiere 582,2511
Ejemplo 179	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,39 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,50, 1,70 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 6,80, 2,55 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,12 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,50, 2,55 Hz, 1H), 7,29 (app t, J = 9,92 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,61-2,28 (m, 9H), 1,55-1,38 (m, 1H), 1,35-1,16 (m, 1H), 0,91 (bs, 3H), 0,84 (t, J = 7,97 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 598,2808 C ₃₄ H ₃₇ FN ₅ O ₄ requiere 582,2824

ES 2 730 705 T3

5	Ejemplo 180	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,48 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 1,81 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 9,06 Hz, 1H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 9,06, 1,81 Hz, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 7,25, 2,72 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 9,06 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,16 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 2,72 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 9,06, 2,72 Hz, 1H), 7,28 (app t, <i>J</i> = 9,97 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 9,06 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 5H), 4,03 (d, <i>J</i> = 14,59 Hz, 1H), 3,95 (d, <i>J</i> = 14,59 Hz, 1H), 2,87-2,57 (m, 6H), 1,78-1,58 (m, 3H), 1,01 (t, <i>J</i> = 6,48 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 582,2489 C ₃₃ H ₃₃ FN ₅ O ₄ requiere 582,2511
10	Ejemplo 181	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,39 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 1,67 Hz, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 8,37 Hz, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 8,37, 1,67 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 6,69, 2,51 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 8,37 Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,37 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,37, 2,51 Hz, 1H), 7,29 (app t, <i>J</i> = 10,04 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,37 Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,24 (s, 4H), 2,07 (t, <i>J</i> = 8,08 Hz, 4H), 1,76 (qn, <i>J</i> = 8,08 Hz, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ 553,2266 C ₃₂ H ₃₀ FN ₄ O ₄ requiere 553,2251
15	Ejemplo 182	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,41 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 1,49 Hz, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 8,20, 1,49 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 6,71, 2,24 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 1,49 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,20, 1,49 Hz, 1H), 7,29 (app t, <i>J</i> = 9,69 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H), 4,11 (bs, 2H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,62 (oct, <i>J</i> = 7,43 Hz, 1H), 1,17 (d, <i>J</i> = 7,43 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 527,2102 C ₃₀ H ₂₈ FN ₄ O ₄ requiere 527,2095
20	Ejemplo 183	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,40 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 1,95 Hz, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 8,47 Hz, 1H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 8,47, 1,95 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 7,16, 2,60 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 9,12 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 1,95 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,47, 2,60 Hz, 1H), 7,29 (app t, <i>J</i> = 9,77 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,47 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H), 4,08 (bs, 2H), 3,22 (bs, 4H), 1,24 (s, 6H).	Encontrado [M+H] ⁺ 541,2240 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₄ requiere 541,2246
25	Ejemplo 184	¹ H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,58 (d, <i>J</i> = 1,88 Hz, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 8,16 Hz, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 8,16, 1,88 Hz, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 6,28, 2,51 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,16 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,16 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 1,88 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,16, 1,88 Hz, 1H), 7,22 (app t, <i>J</i> = 9,42 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,16 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 2,88-2,78 (m, 8H), 2,63 (q, <i>J</i> = 7,61 Hz, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,61 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 584,2693 C ₃₃ H ₃₄ FN ₅ O ₄ requiere 584,2673
30	Ejemplo 185	<i>N</i> -(5-(2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida	

50 *N*-(3-amino-4-fluorofenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamida (0,100 g, 0,347 mmol), hidrocloreto del ácido 2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxílico (0,143 g, 0,763 mmol) y EDC (0,166 g, 0,867 mmol) se disolvieron en DMF seca (2.5 mL), después se añadió piridina (0,140 mL, 1,734 mmol) en forma de gotas y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 72 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 mL) y el precipitado se lavó varias veces con agua y Et₂O para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo pálido, que se purificó a través de cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente (de 0 a 10 % MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (0,050 g, 25 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,41 (bs, 1H), 10,21 (bs, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,78, 1,88 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 6,90, 2,51 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,51 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,78, 1,88 Hz, 1H), 7,29 (app t, *J* = 9,28 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 4H), 3,79 (bs, 2H), 3,15-2,34 (m, 9H), 0,99 (bs, 6H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 584,2636 C₃₃H₃₅N₅O₄ requiere 584,2668.

55 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 185, sustituyendo el ácido carboxílico apropiado por hidrocloreto del ácido 2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxílico.

60 Ejemplo 186, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 187, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 188, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida

65

ES 2 730 705 T3

Ejemplo 189, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 190, (rac)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Tabla F

Compuesto	¹ H NMR	Espect. de masas
Ejemplo 186	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,32 (bs, 1H), 10,19 (bs, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 1,76 Hz, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 8,79 Hz, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 8,79, 1,76 Hz, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 7,03 Hz, 2,34 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,79 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 1,76 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,21, 1,76 Hz, 1H), 7,28 (app t, <i>J</i> = 9,96 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,90 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,90 Hz, 1H), 4,51 (t, <i>J</i> = 6,29 Hz, 2H), 4,34-4,28 (m, 4H), 3,16-2,65 (m, 4H), 2,36-1,30 (m, 10H).	Encontrado [M+H] ⁺ 585,2485 C ₃₃ H ₃₄ FN ₄ O ₅ requiere 585,2508,
Ejemplo 187	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,32 (bs, 1H), 10,19 (bs, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 2,21 Hz, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 8,84 Hz, 1H), 8,23 (dd, <i>J</i> = 8,84, 2,21 Hz, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 8,84, 2,21 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,84 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 2,21 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,11, 2,21 Hz, 1H), 7,29 (app t, <i>J</i> = 10,23 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,84 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,84 Hz, 1H), 4,53 (t, <i>J</i> = 5,57 Hz, 2H), 4,34-4,28 (m, 4H), 3,41-2,66 (m, 6H), 2,21-2,09 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ C ₃₂ H ₃₂ FN ₄ O ₅ requiere 571,2351,
Ejemplo 188	¹ H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,48 (d, <i>J</i> = 2,04 Hz, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,17, 2,04 Hz, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 6,81, 2,72 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,17 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 2,04 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,17, 2,04 Hz, 1H), 7,23 (app t, <i>J</i> = 9,79 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,17 Hz, 1H), 4,70 (t, <i>J</i> = 5,32 Hz, 2H), 4,36-4,28 (m, 4H), 3,08 (t, <i>J</i> = 5,25 Hz, 2H), 2,84-2,76 (m, 4H), 1,91-1,85 (m, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ 557,2196 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₅ requiere 557,2195,
Ejemplo 189	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,29 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 9,19 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,49 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 2,12 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,49 Hz, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 9,19, 2,12 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 2,12 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,49 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,49 Hz, 1H), 4,51 (t, <i>J</i> = 6,52 Hz, 2H), 4,35-4,27 (m, 4H), 3,08 (t, <i>J</i> = 5,25 Hz, 2H), 2,28-1,96 (m, 4H), 1,84-1,32 (m, 8H).	Encontrado [M+H] ⁺ 601,2200 C ₃₃ H ₃₄ ClN ₄ O ₅ requiere 601,2212,
Ejemplo 190	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,39 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 1,48 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 8,87 Hz, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 8,87, 2,22 Hz, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 6,65, 2,22 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,87 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 2,22 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,87, 2,22 Hz, 1H), 7,29 (app t, <i>J</i> = 9,61 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,87 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 4,24 (d, <i>J</i> = 13,83 Hz, 1H), 3,53 (d, <i>J</i> = 13,83 Hz, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,22 (q, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 1H), 1,11 (d, <i>J</i> = 5,03 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 541,2236 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₄ requiere 541,2246,

Compuesto 230, metil 2-formilquinolina-6-carboxilato

A una solución de ácido 2-metilquinolina-6-carboxílico (1,5 g, 8,01 mmol) en metanol seco (18 mL) bajo argón a temperatura ambiente, se añadió HCl en dioxano (8,01 mL, 32,1 mmol) en forma de gotas y la mezcla resultante se calentó

a 85°C por 7 horas. Después esta se enfrió, se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH 1N (2 x 20 mL), agua (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo metil-2-metilquinolina-6-carboxilato como un sólido rosa (1,44 g, 89 %) el cual fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. A una suspensión de dióxido de selenio (0,873 g, 7,87 mmol) en dioxano seco (11 mL) bajo argón a temperatura ambiente se añadió metil-2-metilquinolina-6-carboxilato (1,44 g, 7,16 mmol) en una porción y la suspensión resultante se dejó agitar a 80 °C por 18 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celita y se concentró al vacío para proporcionar un sólido naranja como el producto crudo que se purificó a través de cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente de 10 a 20 % acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el producto limpio como un sólido amarillo pálido (1,28 g, 83 %). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10,26 (d, *J* = 0,58 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 1,62 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,71 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,71, 1,62 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,71 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,23 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 216,0658 C₁₂H₁₀NO₃ requiere 216,0660.

Compuesto 231, metil 2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxilato

A una solución de metil-2-formilquinolina-6-carboxilato (0,20 g, 0,929 mmol) en DCM seco, se añadió 1-isopropilpiperazina (0,399 mL, 2,79 mmol) en forma de gotas a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó agitar bajo una atmósfera inerte de argón por 2,5 horas. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,591 g, 2,79 mmol) en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se apagó con NaHCO₃ (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron para proporcionar un sólido amarillo-naranja como el producto crudo (322 mg, 106 %) el cual se llevó a la siguiente etapa sin purificación. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (d, *J* = 1,93 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,87, 1,93 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,87 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,87 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,87 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 2,26 (heptet, *J* = 6,75 Hz, 1H), 2,67-2,52 (m, 8H), 1,05 (d, *J* = 6,75 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 328,2031 C₁₉H₂₆N₃O₂ requiere 328,2020.

Compuesto 232, ácido 2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxílico

A una solución de metil 2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxilato (0,32 g, 0,977 mmol) en THF (6 mL) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (2,443 mL, 4,89 mmol) en forma de gotas a 20°C y se añadió metanol (2,4 mL) para aumentar la miscibilidad de las dos fases. La solución rojo marrón resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 horas después de lo cual se concentró a presión reducida para eliminar los solventes orgánicos y la capa acuosa se acidificó con HCl 1N (pH 3) y después se lavó con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase acuosa se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido salmón como el producto crudo (0,306 g, 100 %) el cual se llevó a la siguiente etapa sin purificación. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ_H 11,99 (bs, 1H), 8,73 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,01 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,84, 1,97 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H), 4,69 (bs, 2H), 2,79-2,46 (m, 9H), 1,29 (d, *J* = 6,74 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 314,1868 C₁₈H₂₄N₃O₂ requiere 314,1863.

Compuesto 233, *N*-(2-cloro-5-nitrofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

A una suspensión de ácido 2-metilquinolina-6-carboxílico (1,5 g, 8,01 mmol) en DCM seco (40 mL), se añadieron DMF (1,401 µl, 0,018 mmol) y cloruro de oxalilo (0,740 mL, 8,74 mmol) en forma de gotas y la solución verde resultante se dejó agitar a 20 °C por 3 horas después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar un sólido verde pálido seco. El sólido se disolvió en piridina (40,0 mL) y se añadió 2-cloro-5-nitroanilina (1,257 g, 7,28 mmol) en una porción. La suspensión amarilla oscura resultante se mantuvo en agitación por 2 horas después de lo cual esta se vertió en agua y el precipitado amarillo se filtró y se lavó varias veces con agua, Et₂O y finalmente con una cantidad mínima de DCM para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo el cual no requiere purificación adicional (2,20 g, 88 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,59 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 1,99 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,66 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,64, 1,99 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,64, 2,66 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,98 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 342,0646 C₁₇H₁₃ClN₃O₃ requiere 342,0640.

Compuesto 234, *N*-(5-amino-2-clorofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

A una solución de *N*-(2-cloro-5-nitrofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida en agua (7,00 mL) y EtOH (21 mL) se añadieron cloruro de amonio (2,410 g, 45,1 mmol) y hierro en polvo (2,52 g, 45,1 mmol) y la suspensión resultante se dejó agitar a 90 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y DCM y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón claro como el producto crudo, el cual se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (2,00 g, 100 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 9,96 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,18 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,72, 2,18 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,18 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,72, 2,18 Hz, 1H), 5,41 (bs, 2H), 2,70 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 312,0902 C₁₇H₁₅ClN₃O requiere 312,0898.

Compuesto 235, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

A una suspensión de ácido 2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-6-carboxílico (1,271 g, 7,06 mmol) en DCM seco (20 mL), se añadieron DMF (1,234 µl, 0,016 mmol) y cloruro de oxalilo (0,651 mL, 7,70 mmol) en forma de gotas y la solución verde

resultante se dejó agitar a 20 °C por 3 horas después de lo cual esta se concentró al vacío para proporcionar un sólido verde pálido seco. El sólido se disolvió en piridina (20,00 mL) y se añadió *N*-(5-amino-2-clorofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (2,00 g, 6,42 mmol) en una porción. La suspensión amarilla oscura resultante se mantuvo en agitación por 2 horas después de lo cual esta se vertió en agua y el precipitado amarillo se filtró y se lavó varias veces con agua, Et₂O y finalmente con una cantidad mínima de DCM para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo pálido el cual no requiere purificación adicional (1,86 g, 61 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,31 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,81 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,81, 2,20 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,81 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,81, 2,94 Hz, 1H), 7,58-7,49 (m, 4H), 7,00 (d, *J* = 8,81 Hz, 1H), 4,37-4,26 (m, 4H), 2,71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 474,1210 C₂₆H₂₁ClN₃O₄ requiere 474,1215.

Compuesto 236, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida

Una solución de *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (0,500 g, 1,055 mmol) y dióxido de selenio (0,129 g, 1,161 mmol) en DMF seca (12,00 mL) y dioxano (12,00 mL) se calentó a 152 °C por 2h después de lo cual se añadió una porción adicional de dióxido de selenio (0,129 g, 1,161 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 152 °C por 1h. Después la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo el cual se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (0,515 g, 100 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,45 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,81-8,79 (m, 2H), 8,42-8,34 (m, 2H), 8,19 (app t, *J* = 7,47 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 1,99 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,13, 1,99 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 4,36-4,26 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 488,1012 C₂₆H₁₉ClN₃O₅ requiere 488,1013.

Ejemplo 191, 2-((4-(*terc*-butil)piperazin-1-il)metil)-*N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida

Una solución de *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida (0,300 g, 0,615 mmol) y 1-(*terc*-butil)piperazina en DCM seco (5 mL) se dejó agitar a 20 °C por 12 h, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruo de sodio (0,391 g, 1,845 mmol) en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 2 h. La reacción se apagó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con a DCM/MeOH 9/1 mezcla (3 x 5 mL). El producto crudo (sólido amarillo pálido) se purificó a través de cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente de 0 a 10 % MeOH en DCM seguido por lavado con agua y trituración de Et₂O para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (0,060 g, 16 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,34 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,60, 2,35 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,82, 2,35 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 4,35-4,27 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,79-2,29 (m, 8H), 1,03 (bs, 9H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 614,2502 C₃₄H₃₇ClN₅O₄ requiere 614,2529.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 191, sustituyendo la amina apropiada por 1-(*terc*-butil)piperazina.

Ejemplo 192, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(piperazin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 193, 2-((4-(*sec*-butil)piperazin-1-il)metil)-*N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 194, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 195, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 196, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 197, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 198, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 199, 2-(azetidín-1-ilmetil)-*N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 200, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((3-metilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 201, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((3,3-dimetilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

ES 2 730 705 T3

Tabla G

Compuesto	¹ H NMR	Espect. de masas
Ejemplo 192	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,38 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,01 (bs, 1H), 8,69 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,27 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 2,48 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,27 Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,57 (d, J = 2,48 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,27, 2,48 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,27 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,12-3,04 (m, 4H), 2,73-2,68 (m, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ 558,1877 C ₃₀ H ₂₉ CIN ₅ O ₄ requiere 558,1903
Ejemplo 193	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,32 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,43, 1,60 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,36 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,43, 2,36 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,36 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,88, 2,36 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 4,35-4,27 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 2,87-2,17 (m, 9H), 1,51 (bs, 1H), 1,28 (bs, 1H), 0,95 (bs, 3H), 0,85 (t, J = 7,65 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 614,2495 C ₃₄ H ₃₇ CIN ₅ O ₄ requiere 614,2529
Ejemplo 194	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,32 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 7,77,771 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,00 (d, J = 7,87 Hz, 1H), 4,36-4,24 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,57 (bs, 4H), 2,43 (bs, 4H), 1,63-1,58 (m, 1H), 0,42-0,37 (m, 2H), 0,30-0,24 (m, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ 598,2210 C ₃₃ H ₃₃ CIN ₅ O ₄ requiere 598,2216
Ejemplo 195	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,32 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,24 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,57-7,43 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 4,36-4,22 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 2,47-2,23 (m, 8H), 2,17 (s, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 572,2031 C ₃₁ H ₃₁ CIN ₅ O ₄ requiere 572,2059
Ejemplo 196	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,32 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,56, 1,56 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,34 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 2,49-2,18 (m, 10H), 0,99 (t, J = 6,97 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 586,2189 C ₃₂ H ₃₃ CIN ₅ O ₄ requiere 586,2216
Ejemplo 197	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,33 (bs, 1H), 10,27 (bs, 1H), 8,66 (d, J = 1,38 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,25, 1,38 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,94 Hz, 1H), 7,76-7,61 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 4H), 3,80 (bs, 2H), 2,76-2,40 (m, 9H), 0,99 (bs, 6H).	Encontrado [M+H] ⁺ 600,2336 C ₃₃ H ₃₅ CIN ₅ O ₄ requiere 600,2372
Ejemplo 198	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,32 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,98, 2,28 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,00 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 2,57-2,52 (m, 4H), 1,77-1,70 (m, 4H).	Encontrado [M+H] ⁺ 543,1778 C ₃₀ H ₂₈ CIN ₄ O ₄ requiere 543,1794
Ejemplo 199	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,35 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,65 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,65, 2,16 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,65 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,65, 2,16 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,65 Hz, 1H), 4,35-4,27 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 3,39-3,27 (m, 4H), 2,06 (qn, J = 7,10 Hz, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ 529,1616 C ₂₉ H ₂₆ CIN ₄ O ₄ requiere 529,1637

5	Ejemplo 200	¹ H NMR (500 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8,63 (br s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,64 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,95 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 543,1769 C ₃₀ H ₂₈ ClN ₄ O ₄ requiere 543,1794
10	Ejemplo 201	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,35 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 2H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,61 - 4,01 (m, 6H), 3,23 (brs, 4H), 1,27 (s, 6H).	Encontrado [M+H] ⁺ 557,1963 C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₄ Cl requiere 557,1956,
15			

Compuesto 237, *N*-(2-bromo-5-nitrofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

20 A una suspensión de ácido 2-metilquinolina-6-carboxílico (1,5 g, 8,01 mmol) en DCM seco (20 mL), se añadieron DMF (1,114 µl, 0,014 mmol) y cloruro de oxalilo (0,588 mL, 6,95 mmol) en forma de gotas y la solución verde resultante se dejó agitar a 20 °C por 3 horas después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar un sólido verde pálido seco. El sólido se disolvió en piridina (20,0 mL) y se añadió 2-bromo-5-nitroanilina (1,257 g, 5,79 mmol) en una porción. La suspensión amarilla oscura resultante se mantuvo en agitación por 2 horas después de lo cual esta se vertió en agua y el precipitado amarillo se filtró y se lavó varias veces con agua, Et₂O y finalmente con una cantidad mínima de DCM para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo el cual no requiere purificación adicional (2,47 g, 110 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,56 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=1,78 Hz, 1H), 8,52 (app t, *J* = 1,78 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,32 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,92, 1,78 Hz, 1H), 8,09-8,05 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 8,32 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 386,0129 C₁₇H₁₃BrN₃O₃ requiere 386,0135.

30

Compuesto 238, *N*-(5-amino-2-bromofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

35 A una solución de *N*-(2-bromo-5-nitrofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (2,00 g, 5,18 mmol) en agua (7,00 mL) y EtOH (21 mL), se añadieron cloruro de amonio (1,939 g, 36,3 mmol) y hierro en polvo (2,025 g, 36,3 mmol) y la suspensión resultante se dejó agitar a 90 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y DCM y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón claro como el producto crudo, el cual se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (1,80 g, 98 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 9,94 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,78, 1,76 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,78, 1,76 Hz, 1H), 5,40 (bs, 2H), 2,70 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 358,0369 C₁₇H₁₅BrN₃O requiere 358,0374.

40

Compuesto 239, *N*-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

45 A una suspensión de ácido 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxílico (1,001 g, 5,56 mmol) en DCM seco (20 mL), se añadieron DMF (0,972 µl, 0,013 mmol) y cloruro de oxalilo (0,513 mL, 6,06 mmol) en forma de gotas y la solución verde resultante se dejó agitar a 20 °C por 3 horas después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar un sólido verde pálido seco. El sólido se disolvió en piridina (20,00 mL) y se añadió *N*-(5-amino-2-bromofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (1,80 g, 5,05 mmol) en una porción. La suspensión amarilla oscura resultante se mantuvo en agitación por 72 horas después de lo cual esta se vertió en agua. El precipitado amarillo se filtró y se lavó varias veces con agua, Et₂O y finalmente con una cantidad mínima de DCM para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo pálido el cual no requiere purificación adicional (2,11 g, 81 %).

50

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,29 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 9,11 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,29 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,69 (bs, 2H), 7,58-7,49 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 9,11 Hz, 1H), 4,37-4,27 (m, 4H), 2,71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺520,0723 C₂₆H₂₁BrN₃O₄ requiere 520,0693.

55

Compuesto 240, *N*-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida

60 Una solución de *N*-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (1,00 g, 1,929 mmol) y dióxido de selenio (0,235 g, 2,122 mmol) en DMF seca (4,00 mL) y dioxano (12,00 mL) se calentó a 152 °C por 1h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y esta se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo el cual se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (1,00 g, 97 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,47 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,17 (d, *J* = 0,53 Hz, 1H), 8,81-8,77 (m, 2H), 8,42-8,36 (m, 2H), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,38 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,08 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,60, 2,15 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 4,36-4,23 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 532,0550 C₂₆H₁₉BrN₃O₅ requiere 532,0503.

65

Compuesto 241, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida

Una solución de *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (0,165 g, 0,364 mmol) y dióxido de selenio (0,444 g, 0,400 mmol) en dioxano seco (0,6 mL) y DMF seca (0,6 mL) se calentó a 152 °C por 1h después de lo cual la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido marrón el cual se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (0,17 g, 100 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,29 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,81-8,77 (m, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,29, 1,66 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,29 Hz, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,12 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,49 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,29, 2,49 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,49 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,29, 2,49 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,29 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,29 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 202, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

A una solución de *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida (0,170 g, 0,364 mmol) en DCM seco (5 mL), se añadió 1-isopropilpiperazina (0,156 mL, 1,091 mmol) en forma de gotas y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 2,5 horas, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,231 g, 1,091 mmol) en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 12 h. La reacción se diluyó con DCM (5 mL), se apagó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con una mezcla DCM/MeOH 9/1 (3 x 5 mL). El producto crudo (aceite marrón) se purificó a través de cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente de 0 a 10 % MeOH en DCM seguido por lavado con agua y trituración de Et₂O para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (0,030 g, 14 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,15 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,42 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 9,22, 1,42 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,13 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,51, 2,13 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,42 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,51, 1,42 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,51 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,61 (heptet, *J* = 5,87 Hz, 1H), 2,47 (bs, 8H), 2,24 (s, 3H), 0,96 (d, *J* = 5,87 Hz, 6H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 580,2938 C₃₄H₃₈N₅O₄ requiere 580,2918.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 202, sustituyendo la amina apropiada por 1-isopropilpiperazina.

Ejemplo 203, 2-(azetidín-1-ilmetil)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 204, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 205, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 206, (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 207, (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 208, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Ejemplo 209, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(piperidín-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida

Tabla H

Compuesto	¹ H NMR	Espect. de masas
Ejemplo 203	¹ H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,60 (d, <i>J</i> = 2,03 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 8,14 Hz, 1H), 8,30 (dd, <i>J</i> = 8,81, 2,03 Hz, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 8,81, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 2,03 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,14 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,14, 2,03 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 2,03 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,14, 2,03 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,14 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,14 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,54 (t, <i>J</i> = 7,36 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (q, <i>J</i> = 7,36 Hz, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ 509,2183 C ₃₀ H ₂₉ N ₄ O ₄ requiere 509,2183
Ejemplo 204	¹ H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,59 (d, <i>J</i> = 1,69 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 8,43 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 8,43, 1,69 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 9,27 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 1,69 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,43 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 7,59, 1,69 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 2,53 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,43, 2,53 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,43 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,43 Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 2,58 (bs, 8H), 2,46 (q, <i>J</i> = 7,28 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,28 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 566,2845 C ₃₃ H ₃₆ N ₅ O ₄ requiere 566,2762

5	Ejemplo 205	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ _H 10,16 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,81, 1,47 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,81, 2,20 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,20, 8,81 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 4,39-4,24 (m, 5H), 3,64 (bs, 1H), 2,93 (bs, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 1H), 1,15 (d, J = 5,38 Hz, 3H).	Encontrado [M+H] ⁺ 537,2539 C ₃₂ H ₃₃ N ₄ O ₄ requiere 537,2496
10			
15	Ejemplo 206	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,16 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,64 (bs, 1H), 8,50 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,72 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,23, 1,50 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,23, 1,50 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 5,33-5,14 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 1H).	Encontrado [M+H] ⁺ 541,2234 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₄ requiere 541,2246
20			
25	Ejemplo 207	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,16 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,64 (bs, 1H), 8,50 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,72 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,23, 1,50 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,23, 1,50 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 5,33-5,14 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 1H).	Encontrado [M+H] ⁺ 541,2236 C ₃₁ H ₃₀ FN ₄ O ₄ requiere 541,2246
30			
35	Ejemplo 208	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,15 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,48 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,84, 1,47 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,70 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,37, 1,47 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,37, 1,47 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 4,36-4,26 (m, 4H), 3,95-3,88 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H).	Encontrado [M+H] ⁺ 553,2418 C ₃₂ H ₃₃ N ₄ O ₅ requiere 553,2445
40			
45	Ejemplo 209	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,15 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,48 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,73 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,11, 2,32 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,16 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,11, 2,32 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 4,36-4,28 (m, 4H), 3,76 (bs, 2H), 2,48-2,38 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,59-1,49 (m, 4H), 1,47-1,37 (m, 2H).	Encontrado [M+H] ⁺ 537,2488 C ₃₂ H ₃₃ N ₄ O ₄ requiere 537,2496
50			

Compuesto 249, *N*-(4-yodo-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamida

55 Cloruro de oxalilo (0,37 mL, 4,23 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución agitada de ácido 1,4-benzodioxano-6-carboxílico (0,635 g, 3,52 mmol) y DMF (6,82 µL, 0,088 mmol) en DCM seco (10 mL). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos, después se concentró *al vacío*, se disolvió en DCM (10 mL) y se concentró *al vacío*. El concentrado se disolvió en DCM (10 mL) y se añadió en forma de gotas a una solución agitada de piridina (0,57 mL, 7,04 mmol) y 4-yodo-3-nitroanilina (0,93 g, 3,52 mmol) en DCM (10 mL). Después de agitar por 16 horas, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El concentrado se suspendió en MeOH (30 mL) y se diluyó con agua (60 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó en alto vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (1,310 g, 87 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,50 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,43 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,18 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 426,9789 C₁₅H₁₂N₂O₅ requiere 426,9785.

65 Compuesto 242, *N*-(3-amino-4-yodofenil)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina-6-carboxamida

A una solución de *N*-(4-yodo-3-nitrofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida (400 mg, 0,939 mmol) en etanol (3 mL) y agua (0,3 mL), se añadieron cloruro de amonio (351 mg, 6,57 mmol) y hierro en polvo (367 mg, 6,57 mmol) y la suspensión resultante se dejó agitar a 90 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se partió entre DCM (5 mL) y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar un sólido marrón el cual se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (0,934g, 100 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 9,90 (s, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,30 (tt, *J* = 6,3, 3,1 Hz, 4H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 397,0042 C₁₅H₁₄IN₂O₃ requiere 397,0044.

Compuesto 243, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-yodofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

Cloruro de oxalilo (0,08 mL, 0,909 mmol) se añadió en forma de gotas a una solución de ácido 2-metilquinolina-6-carboxílico (170 mg, 0,909 mmol) y DMF (1,466 µL, 0,019 mmol) en DCM seco (2,3 mL). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos, después se concentró *al vacío*, se disolvió en DCM (5 mL) y se concentró *al vacío*. El concentrado se disolvió en DCM (5 mL) y se añadió en forma de gotas a una solución agitada de piridina (0,122 mL) y *N*-(3-amino-4-yodofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida (300 mg, 0,757 mmol) en DCM (2,3 mL). Después de agitar por 16 horas, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El concentrado se suspendió en MeOH (10 mL) y se diluyó con agua (60 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó en alto vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (351 mg, 82 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,29 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,45 - 8,39 (m, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 4,39 - 4,26 (m, 5H), 2,71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 566,0533 C₂₆H₂₁IN₃O₄ requiere 566,0571.

Ejemplo 210, *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-vinilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (12,3 mg, 10,6 µmol) se añadió a una solución agitada de pinacol éster del ácido vinilborónico (27,0 µL, 0,159 µmol), *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-yodofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida (60 mg, 0,106 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de potasio (3 M, 106 µL, 0,318 mmol) en THF (1,1 mL). Después de agitar por 16 horas la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. Purificación usando una columna de presión Biotage con 0-5 % MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido (12 mg, 24 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,33 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 17,5, 1,4 Hz, 1H), 5,24 (dd, *J* = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 4,31 (td, *J* = 5,3, 3,7 Hz, 4H), 2,71 (s, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 466,1767 C₂₈H₂₄N₃O₄ requiere 466,1774.

Ejemplo 211, *N*-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida

Hidrocloruro del ácido 2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxílico (75 mg, 0,23 mmol) se suspendió en cloruro de tionilo (2,0 mL) y se calentó hasta 60 °C bajo argón por 4 h. El solvente se eliminó después *al vacío*. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (2,0 mL) y el solvente se eliminó *al vacío* (x 2). El cloruro de ácido se volvió a suspender en DCM anhidro (2,0 mL) y dioxano anhidro (1,0 mL) y después se añadió *N*-(3-amino-4-clorofenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida (78 mg, 0,26 mmol), seguido por trietilamina (0,16 mL, 118,0 mg, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 h, después de lo cual los solventes se eliminaron *al vacío*. El material crudo se purificó por cromatografía SCX, eluyendo con MeOH seguido por 10 % NH₃ 2M en MeOH/MeOH. Purificación adicional por cromatografía en columna usando un gradiente de 0 a 10 % MeOH/DCM, seguido por purificación usando TLC preparativa (eluyendo con 2 x 5 % MeOH/DCM) dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,9 mg, 0,7 %). ¹H NMR (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,27 - 8,24 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 4H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 2,15 - 2,10 (s, 4H), 1,36 - 1,30 (m, 4H). HRMS (ESI⁺): calcul. para C₃₁H₃₀³⁵ClN₄O₅ (M + H)⁺, 573,1905; encontrado 573,1880.

Ejemplo 212, (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Una solución de *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida (0,200 g, 0,424 mmol) y (*R*)-*terc*-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato en DCM seco (2,00 mL) se dejó agitar a 20 °C por 12 h, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,270 g, 1,273 mmol) en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 2 h. La reacción se apagó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH 9/1 (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo (*R*)-*terc*-butil 4-(((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)carbamoil)quinolin-2-il)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato, que se disolvió en DCM seco (2,5 mL) y se trató con TFA (0,162 mL, 2,120 mmol). La mezcla resultante se mantuvo en agitación por 18h, después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-

2-fluorofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida, el cual se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. A una solución de (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida (0,185 g, 0,333 mmol) en metanol seco (3 mL) a 0 °C, se añadió cianoborohidruro de sodio (23,02 mg, 0,366 mmol) en una porción, seguido por la adición en forma de gotas de acetaldehído (0,013 mL, 0,233 mmol) y la solución resultante se dejó calentar a 20 °C y se agitó bajo argón por 18 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se redisolvió en DCM (5 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaOH (1 M, 5 ml). Purificación a través de cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente: DCM/MeOH de 0 a 20 % seguido por lavado con agua y trituración en Et₂O proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (27 mg, 14 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,38 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,79, 2,20 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 6,55, 2,20 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,79, 2,20 Hz, 1H), 7,29 (app t, *J* = 10,28 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H), 4,23 (d, *J* = 14,21 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 14,21 Hz, 1H), 2,74-2,57 (m, 3H), 2,34-2,21 (m, 4H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,50 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,00 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 584,2665 C₃₃H₃₅FN₅O₄ requiere 584,2668.

Ejemplo 213, (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

Una solución de *N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida (0,200 g, 0,424 mmol) y (*S*)-*tert*-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato en DCM seco (2,00 mL) se dejó agitar a 20 °C por 12 h, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,270 g, 1,273 mmol) en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 2 h. La reacción se apagó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH 9/1 (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo (*S*)-*tert*-butil 4-((6-((5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)carbamoil)quinolin-2-il)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato, que se disolvió en DCM seco (2,5 mL) y se trató con TFA (0,162 mL, 2,120 mmol). La mezcla resultante se mantuvo en agitación por 18 h, después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida, el cual se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. A una solución de (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida (0,185 g, 0,333 mmol) en metanol seco (3 mL) a 0 °C, se añadió cianoborohidruro de sodio (23,02 mg, 0,366 mmol) en una porción, seguido por la adición en forma de gotas de acetaldehído (0,013 mL, 0,233 mmol) y la solución resultante se dejó calentar a 20 °C y se agitó bajo argón por 18 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el crudo se redisolvió en DCM (5 mL) y se lavó con solución acuosa de NaOH (1M, 5 mL). Purificación a través de cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente: DCM/MeOH de 0 a 20 % seguido por lavado con agua y trituración en Et₂O proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 29 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,38 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,16 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,66 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,66, 2,16 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 6,55, 2,16 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,66 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,66 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,16 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,66, 2,16 Hz, 1H), 7,29 (app t, *J* = 10,28 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,66 Hz, 1H), 4,34-4,22 (m, 5H), 3,61 (bs, 1H), 3,12-2,56 (m, 6H), 2,49-1,87 (m, 3H), 1,13 (bs, 6H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 584,2665 C₃₃H₃₅FN₅O₄ requiere 584,2668.

Ejemplo 214, *N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(1-(4-etilpiperazin-1-il)etil)quinolina-6-carboxamida

A una solución de *N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida (0,300 g, 0,636 mmol) en dioxano seco (8 mL) y THF (4,00 mL) bajo argón a 20 °C, se añadió MeMgBr (0,409 mL, 0,573 mmol) en forma de gotas para obtener una suspensión amarilla que se mantuvo en agitación por 1,5 h. La reacción se apagó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH 9/1 (3 x 5 mL). El crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación. A una solución de *N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(1-hidroxi-etil)quinolina-6-carboxamida (0,200 g, 0,410 mmol) y DMAP (5,01 mg, 0,041 mmol) en DCM seco (4 mL) a 20 °C, se añadió Et₃N (0,243 mL, 4,10 mmol) en forma de gotas seguido por la adición de anhídrido metanosulfónico (429 mg, 2,462 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó agitar a 20 °C por 2 horas después de lo cual se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. A una solución de 1-(6-((5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)carbamoil)quinolin-2-il)etil metanosulfonato (232 mg, 0,410 mmol) en acetonitrilo seco (4 mL) a 20 °C, se añadió 1-etilpiperazina (0,052 mL, 0,410 mmol) en forma de gotas y la mezcla resultante se mantuvo en agitación por 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se lavó con Et₂O para proporcionar un producto crudo como un sólido amarillo oscuro. Cromatografía rápida de columna en gel de sílice (de 0 a 15 % MeOH en DCM) seguido por TLC preparativa (DCM/MeOH 9/1), lavado en agua y trituración en Et₂O proporcionó el producto puro como un sólido amarillo pálido (22 mg, 9 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,46 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 9,27, 2,14 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,37, 2,14 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,14 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,56, 2,14 Hz, 1H), 7,29 (app t, *J* = 9,60 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,56 Hz, 1H), 4,37-4,25 (m, 4H), 3,83-3,72 (m, 1H), 2,77-2,21 (m, 10H), 1,40 (d, *J* = 8,67 Hz, 3H), 1,00 (bs, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 584,2655 C₃₃H₃₅FN₅O₄ requiere 584,2668.

Ejemplo 215, *N*-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

5 Una solución de *N*-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida (0,5 g, 0,939 mmol) y 1-etilpiperazina en DCM seco (8 mL) se dejó agitar a 20 °C por 12 h, después de lo cual triacetoxiborohidruro de sodio (0,597 g, 2,82 mmol) se añadió en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 1 h. La reacción se apagó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH 9/1 (3 x 10 mL). Purificación *a través de* cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente DCM/MeOH de 0 a 20 %, seguido por lavado en agua, trituración en Et₂O y lavado rápido a través del cartucho SCX-2, proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo brillante (110 mg, 18 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,31 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,18 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,70 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,70, 2,18 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,70 Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 2,18 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 8,70, 2,18 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,70 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H), 3,81 (bs, 2H), 2,51 (bs, 10 H), 1,02 (bt, *J* = 6,68 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 632,1662 C₃₂H₃₃BrN₅O₄ requiere 632,1696.

15 Ejemplo 216, 2-(azetidín-1-ilmetil)-*N*-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida

20 Una solución de *N*-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida (0,5 g, 0,939 mmol) y azetidina en DCM seco (8 mL) se dejó agitar a 20 °C por 12 h, después de lo cual triacetoxiborohidruro de sodio (0,597 g, 2,82 mmol) se añadió en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 1 h. La reacción se apagó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH 9/1 (3 x 10 mL). Purificación *a través de* cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente DCM/MeOH de 0 a 20 %, seguido por lavado en agua, trituración en Et₂O y lavado rápido a través del cartucho SCX-2, proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo brillante. (54 mg, 10 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,33 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,99 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,79, 1,52 Hz, 1H), 8,13-8,09 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,99, 1,52 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,99 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 4H) 4,19 (bs, 2H), 3,59 (bs, 4H), 2,18 (bs, 2H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 575,1088 C₂₉H₂₆BrN₄O₄ requiere 575,1116.

30 Ejemplo 217, (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-isopropil-2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

35 Una solución de *N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida (200 mg, 0,424 mmol) y (*S*)-*tert*-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato (255 mg, 1,273 mmol) en DCM seco (2,000 mL) se dejó agitar a 20 °C por 12 h, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (270 mg, 1,273 mmol) en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 2 h. La reacción se apagó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH 9/1 (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo (*S*)-*tert*-butil 4-((6-((5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)carbamoil)quinolin-2-il)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato el cual se disolvió en DCM seco (4 mL) y se trató con TFA (0,162 mL, 2,120 mmol). La mezcla resultante se mantuvo en agitación por 18h, después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color beige, que se purificó *a través de* cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente DCM/MeOH de 0 a 10 % para proporcionar un sólido beige como producto crudo (157 mg, 67 %). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,61 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,83 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,83, 1,47 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 6,62, 2,21 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,83 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,83 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,21 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,09, 1,47 Hz, 1H), 7,29 (appt, *J* = 9,56 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 13,95 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 3,82 (d, *J* = 13,95 Hz, 1H), 3,36 (bs, 2H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 5,17 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 556,2341 C₃₁H₃₁FN₅O₄ requiere 556,2355. A una solución de (*S*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida (150 mg, 0,270 mmol) en DCM seco (2 mL), se añadieron propan-2-ona (0,059 mL, 0,810 mmol) y ácido acético (0,015 mL, 0,270 mmol) en forma de gotas y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 6 horas, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (172 mg, 0,810 mmol) en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 18 horas. La reacción se apagó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH 9/1, Purificación *a través de* cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente DCM/MeOH de 0 a 15 %, seguido por lavado rápido a través del cartucho SCX-2 con MeOH y NH₃, proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo muy pálido (40 mg, 25 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,41 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,82, 1,76 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,06, 1,76 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,82 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,82 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,82, 1,76 Hz, 1H), 7,29 (app t, *J* = 9,41 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 4,36-4,21 (m, 5H), 3,61 (bs, 1H), 3,26-2,53 (m, 8H), 1,16 (bs, 9H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 598,2805 C₃₄H₃₇FN₅O₄ requiere 598,2824.

60 Ejemplo 218, (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-isopropil-2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida

65

Una solución de *N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-formilquinolina-6-carboxamida (200 mg, 0,424 mmol) y (*R*)-*tert*-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato (255 mg, 1,273 mmol) en DCM seco (2,000 mL) se dejó agitar a 20 °C por 12 h, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (270 mg, 1,273 mmol) en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 2 h. La reacción se apagó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (5 mL) y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH 9/1 (3 x 5 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo (*R*)-*tert*-butil 4-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)carbamoil)quinolin-2-il)metil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato que se disolvió en DCM seco (4 mL) y se trató con TFA (0,162 mL, 2,120 mmol). La mezcla resultante se mantuvo en agitación por 18h, después de lo cual se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido de color beige, que se purificó a través de cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente DCM/MeOH de 0 a 10 % para proporcionar un sólido beige como producto crudo (220 mg, 93 %). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 8,58 (d, *J* = 1,49 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,96, 1,49 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 6,72, 2,24 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,96 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,24 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,21, 2,24 Hz, 1H), 7,20 (app t, *J* = 9,70 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 13,59 Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 4H), 3,86 (d, *J* = 13,59 Hz, 1H), 3,36 (bs, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,12-2,98 (m, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 5,82 Hz, 3H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 556,2343 C₃₁H₃₁FN₅O₄ requiere 556,2355. A una solución de (*R*)-*N*-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida (150 mg, 0,270 mmol) en DCM seco (2 mL), se añadieron propan-2-ona (0,059 mL, 0,810 mmol) y ácido acético (0,015 mL, 0,270 mmol) en forma de gotas y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 6 horas, después de lo cual triacetoxiborohidruro de sodio (172 mg, 0,810 mmol) se añadió en una porción y la mezcla resultante se dejó agitar a 20 °C por 18 horas. La reacción se apagó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con una mezcla de DCM/MeOH 9/1. La purificación a través de cromatografía rápida de columna en gel de sílice en gradiente DCM/MeOH de 0 a 10 % proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (165 mg, 67 %). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,39 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,17 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,17, 2,04 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 6,80, 2,04 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,17 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,17 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,17, 2,04 Hz, 1H), 7,29 (app t, *J* = 8,85 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,17 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 4,24 (bd, *J* = 12,95 Hz, 1H), 3,57 (bs, 1H), 2,95-1,97 (m, 8H), 1,12 (bs, 3H), 1,01 (bs, 6H). HRMS (ESI⁺): Encontrado [M+H]⁺ 598,2794 C₃₄H₃₇FN₅O₄ requiere 598,2824.

Actividad biológica

Los compuestos ejemplificados anteriormente se probaron en los ensayos descritos arriba en la sección de ensayos biológicos (los ensayos Arrayscan, Cellisay Titre Blue). Se obtuvieron los siguientes datos:

Ejemplo No.	Arrayscan (μM)	Cellisa (μM) ¹	Titre Blue (μM)
1	nd	0,005	0,014
2	nd	0,007	0,025
3	nd	0,007	0,029
4	nd	0,010	0,018
5	nd	0,053	0,047
6	nd	0,017	0,077
7	nd	0,055	0,037
8	nd	0,205	0,108
9	nd	0,022	0,090
10	nd	0,029	0,015
11	nd	0,038	0,095
12	nd	0,051	nd
13	nd	0,262	0,217
14	nd	0,081	0,094
15	nd	0,076	0,075
16	nd	0,094	0,031
17	nd	0,097	0,073
18	nd	0,062	0,034
19	nd	0,289	0,320
20	nd	1,477	nd

ES 2 730 705 T3

21	nd	0,141	0,084
22	nd	0,160	nd
23	nd	0,161	nd
26	nd	0,262	0,071
27	nd	0,371	0,106
28	nd	0,416	0,415
29	nd	0,499	0,626
30	nd	0,507	nd
31	nd	0,545	nd
32	nd	0,665	nd
33	nd	0,797	0,230
34	nd	0,850	0,413
35	nd	0,867	0,432
36	nd	1,147	0,567
37	nd	1,963	nd
38	0,046	0,041	nd
39	0,082	0,008	0,023
40	nd	1,163	nd
41	nd	0,104	0,154
42	nd	0,546	0,665
43	nd	0,022	0,034
44	nd	0,011	0,024
45	nd	0,036	0,085
46	nd	0,004	0,012
47	nd	0,004	0,012
48	nd	0,141	0,172
49	nd	0,002	0,008
50	nd	0,003	0,010
51	nd	0,004	0,010
52	nd	0,012	0,006
53	nd	0,007	0,007
54	nd	0,010	0,007
55	nd	0,013	0,020
56	nd	0,013	0,003
57	nd	0,037	0,031
58	nd	0,015	0,033
59	nd	0,015	0,410
60	nd	0,016	0,013
61	nd	0,016	0,018
62	nd	0,017	0,016
63	nd	0,022	0,007
64	nd	0,025	0,032

ES 2 730 705 T3

65	nd	0,029	0,007
66	nd	0,030	0,040
67	nd	0,035	0,033
68	nd	0,041	0,012
69	nd	0,057	0,305
70	nd	0,059	0,092
71	nd	0,082	0,118
72	nd	0,105	0,060
73	nd	0,090	0,021
74	nd	0,232	nd
75	nd	0,017	0,056
76	nd	0,021	0,010
77	nd	0,026	nd
78	nd	0,045	0,091
79	nd	0,070	0,054
80	nd	0,070	0,032
81	nd	0,100	0,044
82	nd	0,156	nd
83	nd	0,161	nd
84	nd	0,184	0,095
85	nd	1,144	nd
86	nd	0,195	nd
87	nd	0,608	0,260
88	nd	0,770	nd
89	nd	0,013	0,015
90	3,919	nd	1,365
91	0,286	0,070	0,115
92	4,503	4,408	3,282
93	1,598	2,460	0,798
94	0,079	0,073	
95	0,129	0,089	0,156
96	2,625	4,445	1,349
97	0,170	0,059	0,032
98	3,090	2,663	nd
99	0,214	0,042	0,062
100	0,128	0,043	0,054
101	0,425	0,122	0,059
102	2,440	0,835	nd
103	0,123	0,060	0,074
104	1,693	0,482	nd
105	0,896	nd	nd

ES 2 730 705 T3

106	3,881	nd	nd
107	0,373	0,295	0,227
108	0,545	0,483	nd
109	0,482	nd	nd
110	0,130	0,410	0,168
111	0,173	1,840	nd
112	1,877	nd	nd
113	1,036	0,160	0,117
114	0,167	0,035	nd
115	0,317	nd	nd
116	1,328	nd	nd
117	0,077	0,635	nd
118	1,984	0,618	nd
119	0,814	nd	nd
120	2,892	2,731	nd
121	0,412	nd	0,338
122	0,953	nd	nd
123	0,321	nd	nd
124	0,066	nd	nd
125	0,493	nd	nd
126	3,214	nd	nd
127	0,647	nd	nd
128	0,292	nd	nd
129	0,519	0,344	0,162
130	1,072	0,156	nd
131	0,237	0,171	0,074
132	nd	0,226	nd
133	nd	0,127	0,111
134	nd	0,051	0,049
135	nd	0,027	0,029
136	nd	0,014	0,004
137	nd	0,015	0,026
138	nd	0,031	0,010
139	nd	0,020	0,023
140	nd	0,031	0,034
141	nd	0,032	0,044
142	nd	0,051	nd
143	nd	0,055	0,026
144	nd	0,060	0,080
145	nd	0,064	0,017
146	nd	0,077	0,020

ES 2 730 705 T3

147	nd	0,083	0,054
148	nd	0,088	0,104
149	nd	0,063	0,020
150	nd	0,098	0,086
151	nd	0,100	0,026
152	nd	0,105	0,153
153	nd	0,140	nd
154	nd	0,145	nd
155	nd	0,227	nd
156	nd	0,161	0,079
157	nd	0,221	nd
158	nd	0,239	0,202
159	nd	0,345	nd
160	nd	0,383	nd
161	nd	0,911	0,557
162	nd	0,984	nd
163	nd	1,131	1,851
164	nd	1,545	0,859
165	nd	0,005	0,001
166	nd	0,298	0,068
167	nd	0,176	0,086
168	nd	0,014	0,019
169		0,056	
170		0,379	
171		0,45	
172		0,675	
173		0,1	
174		0,078	
175		0,647	
176		0,313	
177		0,07	
178		0,044	
179		0,019	
180		0,208	
181		0,149	
182		0,232	
183		0,131	
184		0,06	
185		0,137	
186		0,013	
187		0,01	
188		0,057	

5	189	0,027
	190	0,267
	191	0,134
	192	0,128
	193	0,066
10	194	0,213
	195	0,066
	196	0,048
	197	0,043
15	198	0,173
	199	0,085
	200	0,084
20	201	0,083
	202	0,061
	203	0,023
25	204	0,056
	205	0,065
	206	0,076
30	207	0,08
	208	0,053
	209	0,208
35	210	0,419
	211	0,073
	212	0,085
40	213	0,057
	214	0,957
	215	0,039
	216	0,055
45	217	0,137
	218	0,08
50	¹ Los Ejemplos 1-168 se probaron usando células U2OS y los Ejemplos 169-218 se probaron usando células SK-OV-3.	

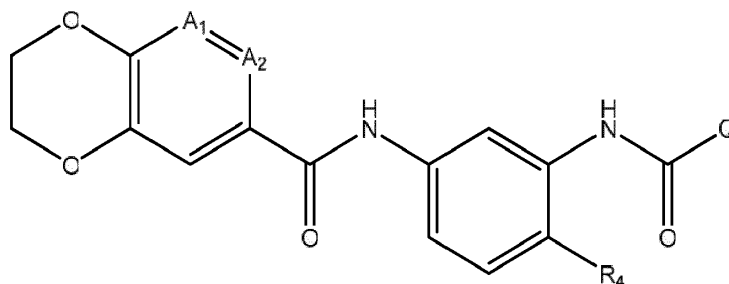
Referencias

1. Altenbach, R. J.; Black, L. A.; Chang, S.-j.; Cowart, M. D.; Faghieh, R.; Gfesser, G. A.; Ku, Y.-y.; Liu, H.; Lukin, K. A.; Nersesian, D. L.; Pu, Y.-m.; Sharma, P. N.; Bennani, Y. L. Preparation of pyrrolidine derivatives as histamine-3 receptor ligands. US20040092521A1, 2004.
2. Sagi, K.; Fujita, K.; Sugiki, M.; Takahashi, M.; Takehana, S.; Tashiro, K.; Kayahara, T.; Yamanashi, M.; Fukuda, Y.; Oono, S.; Okajima, A.; Iwata, S.; Shoji, M.; Sakurai, K., Optimization of a coagulation factor VIIa inhibitor found in factor Xa inhibitor library. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2005, 13(5), 1487-1496.
3. Giardina, G.; Clarke, G. D.; Dondio, G.; Petrone, G.; Sbacchi, M.; Vecchietti, V., Selective κ -Opioid Agonists: Synthesis and Structure-Activity Relationships of Piperidines Incorporating an Oxo-Containing Acyl Group. *Journal of Medicinal Chemistry* 1994, 37(21), 3482-3491.
4. Wishka, D. G.; Walker, D. P.; Yates, K. M.; Reitz, S. C.; Jia, S.; Myers, J. K.; Olson, K. L.; Jacobsen, E. J.; Wolfe, M. L.; Groppi, V. E.; Hanchar, A. J.; Thornburgh, B. A.; Cortes-Burgos, L. A.; Wong, E. H. F.; Staton, B. A.; Raub, T. J.; Higdon, N. R.; Wall, T. M.; Hurst, R. S.; Walters, R. R.; Hoffmann, W. E.; Hajos, M.; Franklin, S.; Carey, G.; Gold, L. H.; Cook, K. K.; Sands, S. B.; Zhao, S. X.; Soglia, J. R.; Kalgutkar, A. S.; Americ, S. P.; Rogers, B. N., Discovery of N-[(3R)-1-

- Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide, an Agonist of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor, for the Potential Treatment of Cognitive Deficits in Schizophrenia: Synthesis and Structure-Activity Relationship. *Journal of Medicinal Chemistry* 2006, 49(14), 4425-4436.
5. Nagase, T.; Mizutani, T.; Ishikawa, S.; Sekino, E.; Sasaki, T.; Fujimura, T.; Ito, S.; Mitobe, Y.; Miyamoto, Y.; Yoshimoto, R.; Tanaka, T.; Ishihara, A.; Takenaga, N.; Tokita, S.; Fukami, T.; Sato, N., Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Biological Profiles of a Quinazolinone Class of Histamine H3 Receptor Inverse Agonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 2008, 51(15), 4780-4789.
6. Boys, M. L.; Bradley, M.; Delisle, R. K.; Hennings, D. D.; Kennedy, A. L.; Marmsater, F. P.; Medina, M.; Munson, M. C.; Rast, B.; Rizzi, J. P.; Rodriguez, M. E.; Topalov, G. T.; Zhao, Q. Preparation of substituted N-(1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamides as cFMS inhibitors. WO2011079076A1, 2011.
10. 7. Kahraman, M.; Govek, S. P.; Nagasawa, J. Y.; Smith, N. D. Preparation of chromen-6-ol derivatives as modulators of estrogen receptor. WO2011156518A2, 2011.
- 8, Radford, P.; Attygalle, A. B.; Meinwald, J.; Smedley, S. R.; Eisner, T., Pyrrolidinoöxazolidine Alkaloids from Two Species of Ladybird Beetles. *Journal of Natural Products* 1997, 60(8), 755-759.
15. 9. Azizi, N.; Saidi, M. R., Highly Chemoselective Addition of Amines to Epoxides in Water. *Organic Letters* 2005, 7(17), 3649-3651.
10. Bai, H.; Bailey, S.; Bhumralkar, D. R.; Bi, F.; Guo, F.; He, M.; Humphries, P. S.; Ling, A. L.; Lou, J.; Nukui, S.; Zhou, R. Preparation of fused phenyl amido heterocycles for the prevention and treatment of glucokinase-mediated diseases. WO2007122482A1, 2007.
- 20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I que se muestra a continuación:

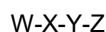


en donde:

A₁ se selecciona de N o CR₁, A₂ se selecciona de N o CR₂, con la condición de que sólo uno de A₁ o A₂ puede ser N;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

R₄ se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, CF₃, OCF₃, ciano, NO₂, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, o un grupo de la Fórmula:



en donde

W está ausente o es (1-3C)alquileno;

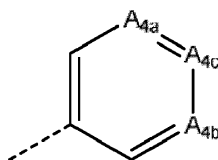
X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

Y está ausente o es un (1-3C)alquileno;

Z es hidrógeno, (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

y en donde cualquier grupo alquileno, alquilo o cicloalquilo presente en un grupo sustituyente R₄ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi, y en donde R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

Q se selecciona de un grupo de Fórmula II:



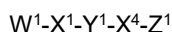
II

en donde

A_{4a} y A_{4b} son cada uno independientemente seleccionados de N o CR₉, en donde cada R₉ presente se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^dR^e, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo; y en donde cualquier (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presente en un grupo sustituyente R₉ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^fR^g o (1-3C)alcoxi, en donde R^f y R^g son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

A_{4c} es N o CR₁₀;

R₁₀ se selecciona de hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, hidroxilo o un grupo



en donde

W¹ está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^hRⁱ]_p- en el que p es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^h y Rⁱ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X¹ está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^l)-, -N(R^l)-, -N(R^l)-C(O)-, -N(R^l)-C(O)O-, -C(O)-N(R^l)-, -N(R^l)C(O)N(R^l)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^l)-, o -N(R^l)SO₂- en donde R^l se selecciona de hidrógeno o metilo;

Y¹ está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^kR^l]_q- en la que q es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^k y R^l son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X⁴ está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^l)-, -N(R^l)-, -N(R^l)-C(O)-,

-N(Rⁱ)-C(O)O-, -C(O)-N(Rⁱ)-, -N(Rⁱ)C(O)N(Rⁱ)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(Rⁱ)-, o -N(Rⁱ)SO₂- en donde Rⁱ se selecciona de hidrógeno o metilo; y

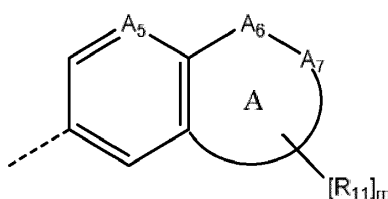
Z¹ es (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo;

y en donde Z¹ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, NR^mRⁿ, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquilo-(1-3C)alquilo, (1-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilo-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-(1-2C)alquilo, C(O)NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, NR^mS(O)₂Rⁿ y S(O)₂NR^mRⁿ; en donde R^m y Rⁿ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo; o R^m y Rⁿ pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z¹ es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, NR^oR^p, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^o y R^p se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

con la condición de que R₁₀ es solamente hidrógeno, halo o t-butilo cuando al menos uno de A_{4a} y A_{4b} es N o CR₉ en el que R₉ es un sustituyente como se definió anteriormente distinto de hidrógeno;

o Q es un grupo de Fórmula III:



III

en donde

A₅ se selecciona de N o CR₅, en donde R₅ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^qR^u, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^q y R^u son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo, y en donde cualquier (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presentes en un grupo sustituyente R₅ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^vR^w, o (1-3C)alcoxi, en donde R^v y R^w son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

el anillo A es:

un anillo fenilo fusionado;

un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros fusionado;

un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O; o

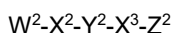
un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O;

A₆ se selecciona de N, O, S, S(O), S(O)₂, CR₆, C(R₆)₂, NR₆₀, en donde R₆ se selecciona de hidrógeno, oxo, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalcoxi o (1-2C)haloalquil y R₆₀ es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₆₁, -C(O)O-R₆₁, or-C(O)N(R₆₂)R₆₁, en donde R₆₁ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo y R₆₂ se selecciona de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

A₇ se selecciona de N, O, CR₇, S, S(O), S(O)₂, C(R₇)₂, NR₇₀, en donde R₇₀ es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₇₁, -C(O)O-R₇₁, o -C(O)N(R₇₂)R₇₁, en donde R₇₁ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo y R₇₂ se selecciona de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

m es 0, 1 o 2;

R₇ y R₁₁ son cada uno independientemente halo, ciano, oxo, o un grupo



en donde

W² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^xR^y]_r- en el que r es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^x y R^y son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X² está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^z)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -N(R^z)C(O)N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)-, o -N(R^z)SO₂, en donde R^z se selecciona de hidrógeno o metilo;

Y² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^{aa}R^{bb}]_s- en el que s es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^{aa} y R^{bb} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X³ está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^{cc})-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -N(R^{cc})C(O)N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})-, o -N(R^{cc})SO₂, en donde R^{cc} se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z² es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo,

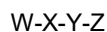
y en donde Z² es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquilo-(1-3C)alquilo, (1-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterociclioxi, heterociclilo-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-(1-2C)alquilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo; o R^{dd} y R^{ee} pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z² es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, NR^{ff}R^{gg}, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^{ff} y R^{gg} se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

con la condición de que cuando R₇ es hidrógeno (es decir, cuando W², X², Y², y X³ están ausentes y Z² es hidrógeno) entonces el anillo A no es un anillo de dioxano fundido.

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A₁ es CR₁, A₂ es CR₂ y R₁ y R₂ son ambos hidrógeno o uno de R₁ y R₂ es fluoro y el otro es hidrógeno.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R₁ y R₂ son ambos hidrógeno.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₄ se selecciona de fluoro, cloro, bromo, CF₃, ciano, (1-2C)alquilo, o un grupo de la Fórmula:



en donde

W está ausente o es metileno;

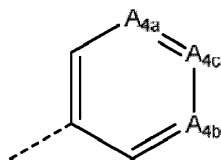
X es -O- o -N(R^a)-, en donde R^a se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

Y está ausente;

Z es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

y en donde cualquier grupo alquilo o alquilo presente en un grupo sustituyente R₄ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, NR^bR^c o (1-2C)alcoxi, y en donde R^b y R^c son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₄ se selecciona de fluoro, cloro o (1-2C)alquilo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Q se selecciona de un grupo de Fórmula II:



II

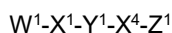
en donde

A_{4a} y A_{4b} son cada uno independientemente seleccionados de N o CR₉, en donde R₉ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^dR^e, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

y en donde cualquier (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presentes en un grupo sustituyente R_g es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, hidroxilo, NR^fR^g o (1-3C)alcoxi, en donde R^f y R^g son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

A_{4c} es N o CR₁₀;

R₁₀ se selecciona de hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, hidroxilo o un grupo



en donde

W¹ está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^hRⁱ]_p- en el que p es un número entero seleccionado de 1 o 2, y R^h y Rⁱ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

X¹ está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^l)-, -N(R^l)-, -N(R^l)-C(O)-, -N(R^l)-C(O)O-, -C(O)-N(R^l)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^l)-, o -N(R^l)SO₂- en donde R^l se selecciona de hidrógeno o metilo;

Y¹ está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $[-CR^kR^l]_q$ en la que q es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^k y R^l son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

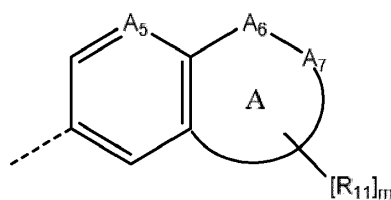
X⁴ está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^l)-, -N(R^l)-, -N(R^l)-C(O)-, -N(R^l)-C(O)O-, -C(O)-N(R^l)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^l)-, o -N(R^l)SO₂- en donde R^l se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z¹ es (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

y en donde Z¹ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxilo, NR^mRⁿ, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo-(1-2C)alquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterociclioxi, heterociclilo-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-(1-2C)alquilo, C(O)NR^mRⁿ, NR^mC(O)Rⁿ, NR^mS(O)₂Rⁿ y S(O)₂NR^mRⁿ; en donde R^m y Rⁿ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-4C)alquilo; o R^m y Rⁿ pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z¹ es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, hidroxilo, NR^oR^p, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^o y R^p se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

o Q es un grupo de Fórmula III:



III

en donde

A₅ se selecciona de N o CR₅, en donde R₅ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, NR^qR^u, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^q y R^u son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

y en donde cualquier (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presentes en un grupo sustituyente R₅ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR^vR^w, o (1-3C)alcoxi, en donde R^v y R^w son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

anillo A es:

un anillo de fenilo fusionado;

un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros fusionado;

un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O; o

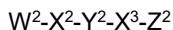
un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O;

A₆ se selecciona de N, O, S, S(O)₂, CR₆, C(R₆)₂, NR₆₀, en donde R₆ se selecciona de hidrógeno, oxo, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalcoxi o (1-2C)haloalquilo y R₆₀ es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₆₁, -C(O)O-R₆₁, o -C(O)N(R₆₂)R₆₁, en donde R₆₁ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo y R₆₂ se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

A₇ se selecciona de N, O, CR₇, S, S(O)₂, C(R₇)₂, NR₇₀, en donde R₇₀ es hidrógeno, O⁻, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₇₁, -C(O)O-R₇₁, o -C(O)N(R₇₂)R₇₁, en donde R₇₁ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo y R₇₂ se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

m es 0, 1 o 2;

R₇ y R₁₁ son cada uno independientemente halo, ciano, oxo, o un grupo



en donde

W² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $[-CR^xR^y]_r$ en el que r es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^x y R^y son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X² está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^z)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)-, o -N(R^z)SO₂, en donde R^z se selecciona de hidrógeno o metilo;

Y² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $[-CR^{aa}R^{bb}]_s$ en el que s es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^{aa} y R^{bb} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X³ está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR^{cc})-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})-, o -N(R^{cc})SO₂, en donde R^{cc} se selecciona de hidrógeno o metilo; y

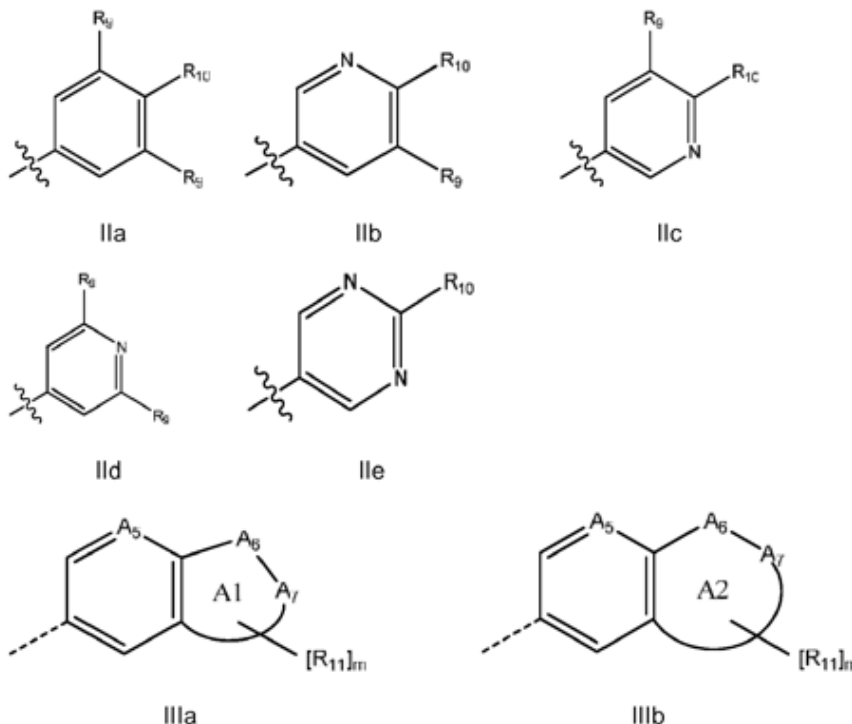
Z² es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenoilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo,

y en donde Z² es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo,

(1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilo-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-(1-2C)alquilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo; o R^{dd} y R^{ee} pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z² es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, NR^{ff}R^{gg}, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^{ff} y R^{gg} se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

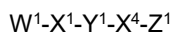
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Q tiene una de las fórmulas estructurales IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa y IIIb que se muestran a continuación:



en donde R₉, R₁₀, A₅, A₆, A₇, R₁₁ y m cada uno tiene cualquiera de las definiciones de anteriores; el anillo A1 es un anillo carbocíclico de 5 miembros fusionado, anillo heterocíclico de 5 miembros o anillo de heteroarilo de 5 miembros;

anillo A2 es un anillo carbocíclico de 6 o 7 miembros fusionado, anillo heterocíclico de 6 o 7 miembros o anillo heteroarilo de 6 miembros.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde Q es un grupo de Fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A_{4a} y A_{4b} son cada uno independientemente seleccionados de N o CR₉, en donde R_g se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, NR^dR^e, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^d y R^e son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y A_{4c} es N o CR₁₀. en donde R₁₀ se selecciona de hidrógeno, halo, amino, ciano, hidroxilo o un grupo



en donde

W¹ está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^hRⁱ]_p- en el que p es un número entero seleccionado de 1 o 2, y R^h y Rⁱ son hidrógeno;

X¹ está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(Rⁱ)-, -N(Rⁱ)-C(O)-, -N(Rⁱ)-C(O)O-, -C(O)-N(Rⁱ)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(Rⁱ)-, o -N(Rⁱ)SO₂- en donde Rⁱ se selecciona de hidrógeno o metilo;

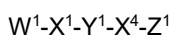
Y¹ está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^kR^l]_q- en la que q es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^k y R^l son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o metilo;

X⁴ está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(Rⁱ)-, -N(Rⁱ)-C(O)-, -N(Rⁱ)-C(O)O-, -C(O)-N(Rⁱ)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(Rⁱ)-, o -N(Rⁱ)SO₂- en donde Rⁱ se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z¹ es (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

y en donde Z^1 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxilo, NR^mR^n , (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterociclioxi, heterociclilo-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-(1-2C)alquilo, $C(O)NR^mR^n$, $NR^mC(O)R^n$, $NR^mS(O)_2R^n$ y $S(O)_2NR^mR^n$; en donde R^m y R^n son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-4C)alquilo; o R^m y R^n pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros; y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z^1 es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, hidroxilo, NR^oR^p , (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^o y R^p se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_{10} se selecciona de hidrógeno, halo, amino, ciano, hidroxilo o un grupo



en donde

W^1 está ausente;

X^1 está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(Rⁱ)-, -N(Rⁱ)-C(O)-, -N(Rⁱ)-C(O)O-, -C(O)-N(Rⁱ)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(Rⁱ)-, o -N(Rⁱ)SO₂- en donde Rⁱ se selecciona de hidrógeno o metilo;

Y^1 está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^kR^l]_q- en la que q es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^k y R^l son hidrógeno;

X^4 está ausente o es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(Rⁱ)-, -N(Rⁱ)-C(O)-, -N(Rⁱ)-C(O)O-, -C(O)-N(Rⁱ)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(Rⁱ)-, o -N(Rⁱ)SO₂- en donde Rⁱ se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z^1 es (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

y en donde Z^1 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, NR^mR^n , (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, arilo, ariloxi, heterociclilo, heterociclioxi, heterociclilo-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-(1-2C)alquilo, $C(O)NR^mR^n$, $NR^mC(O)R^n$, $NR^mS(O)_2R^n$ y $S(O)_2NR^mR^n$; en donde R^m y R^n son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-4C)alquilo; o R^m y R^n pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z^1 es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, hidroxilo, NR^oR^p , (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^o y R^p se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A_{4a} y A_{4b} son CR₉ y A_{4c} es CR₁₀, o uno o dos de A_{4a} , A_{4b} y A_{4c} are N y los otros son CR₉ (en el caso de A_{4a} y A_{4b}) o CR₁₀ (en el caso de A_{4c}).

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde Q es de la Fórmula IIIa o IIIb.

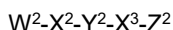
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A_5 se selecciona de N o CR₅, en donde R_5 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, NR^qR^u , (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde R^q y R^u son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo; y en donde cualquier (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros presentes en un grupo sustituyente R_5 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, hidroxilo, NR^vR^w , o (1-3C)alcoxi, en donde R^v y R^w son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-3C)alquilo;

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde anillo A es:
un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O; o
un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros fusionado que comprende uno o dos heteroátomos independientemente de N, S u O.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A_6 se selecciona de N, O, S, S(O)₂, CR₆, C(R₆)₂, NR₆₀.
donde R_6 se selecciona de hidrógeno, oxo, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalcoxi o (1-2C)haloalquilo; y
 R_{60} es hidrógeno, O-, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₆₁, -C(O)O-R₆₁, o -C(O)N(R₆₂)R₆₁.
en donde R_{61} se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros y R_{62} se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A_7 se selecciona de N, O, CR₇, S, S(O)₂, C(R₇)₂, NR₇₀, en donde R_{70} es hidrógeno, O-, (1-6C)alquilo, -C(O)-R₇₁, -C(O)O-R₇₁, o -C(O)N(R₇₂)R₇₁, en donde R_{71} se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros y R_{72} se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

R₇ se selecciona de halo, ciano, oxo, o un grupo



5 en donde

W² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^xR^y]_r-$ en el que r es un número entero seleccionado de 1, 2, o 3, y R^x y R^y son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

10 X² está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)-, o -N(R^z)SO₂, en donde R^z se selecciona de hidrógeno o metilo;

Y² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^{aa}R^{bb}]_s-$ en el que s es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^{aa} y R^{bb} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

15 X³ está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})-, o -N(R^{cc})SO₂, en donde R^{cc} se selecciona de hidrógeno o metilo; y

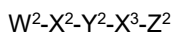
Z² es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo,

20 y en donde Z² es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo; o R^{dd} y R^{ee} pueden unirse de

25 manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros; y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z² es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, NR^{ff}R^{gg}, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en

donde R^{ff} y R^{gg} se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

25 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₇ se selecciona de halo, ciano, oxo, o un grupo



30 en donde

W² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^xR^y]_r-$ en el que r es un número entero seleccionado de 1, 2, o 3, y R^x y R^y son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

35 X² está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)-, o -N(R^z)SO₂, en donde R^z se selecciona de hidrógeno o metilo;

Y² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^{aa}R^{bb}]_s-$ en el que s es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^{aa} y R^{bb} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

40 X³ está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})-, o -N(R^{cc})SO₂, en donde R^{cc} se selecciona de hidrógeno o metilo; y

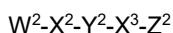
Z² es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, fenil, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 o 6 miembros,

45 y en donde Z² es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo; o R^{dd} y R^{ee} pueden unirse de

50 manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde m es 0 o 1.

50 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₁₁ se selecciona de halo, ciano, oxo, o un grupo



55 en donde

W² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^xR^y]_r-$ en el que r es un número entero seleccionado de 1, 2, o 3, y R^x y R^y son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

60 X² está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^z)-, -N(R^z)-C(O)-, -N(R^z)-C(O)O-, -C(O)-N(R^z)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^z)-, o -N(R^z)SO₂, en donde R^z se selecciona de hidrógeno o metilo;

Y² está ausente o es un grupo enlazador de la Fórmula $-[CR^{aa}R^{bb}]_s-$ en el que s es un número entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R^{aa} y R^{bb} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

65 X³ está ausente, es -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{cc})-, -N(R^{cc})-C(O)-, -N(R^{cc})-C(O)O-, -C(O)-N(R^{cc})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R^{cc})-, o -N(R^{cc})SO₂, en donde R^{cc} se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z² es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo,

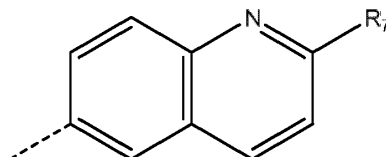
y en donde Z² es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo; o R^{dd} y R^{ee} pueden unirse de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros; y en donde cualquier grupo alquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo presente en un grupo sustituyente en Z² es opcionalmente sustituido además por halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, NR^{ff}R^{gg}, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)alquilo; en donde R^{ff} y R^{gg} se seleccionan de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

5

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Q es un grupo de Fórmula:

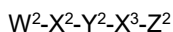
10

15



en donde R₇ es un grupo

20



en donde

25

W² es un grupo enlazador de la Fórmula -[CR^xR^y]_r- en el que r es 1, R^x es hidrógeno y R^y se selecciona de hidrógeno o metilo;

X² está ausente;

Y² está ausente;

X³ está ausente; y

30

Z² es un heterocíclico enlazado al nitrógeno de 4, 5, 6 o 7 miembros que comprende opcionalmente un átomo de nitrógeno adicionales,

y en donde Z² es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, NR^{dd}R^{ee}, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo, (2C)alcanoilo, (1-2C)alquilsulfonilo, C(O)NR^{dd}R^{ee}, NR^{dd}C(O)R^{ee}, NR^{dd}SO₂R^{ee} y SO₂NR^{dd}R^{ee}; en donde R^{dd} y R^{ee} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo;

35

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de cualquiera de los siguientes:

40

N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;

N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)isoquinolina-7-carboxamida;

N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxamida;

N-(4-metil-3-(2-oxo-2H-cromeno-6-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

N-(3-(3,4-dimetoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

45

N-(3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-metilindolina-5-carboxamida;

N-(4-metil-3-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

N-(3-(croman-6-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinazolina-6-carboxamida;

50

N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-metoxiquinolona-6-carboxamida;

2-cloro-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;

N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)nicotinamida;

N-(4-metil-3-(2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

55

N-(3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-metil-1H-indol-5-carboxamida;

N-(3-(benzofuran-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

N-(3-(benzo[b]tiofeno-5-carboxamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

N-(4-metil-3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

N-(4-metil-3-(4-(tiazol-5-ilmetoxi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;

60

terc-butil (2-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)oxi)etil)carbamoil);

N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-metoxi-2-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxamida;

6-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolina 1-óxido;

65

4-ciano-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;

N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)nicotinamida;

- N-(3-(4-metoxi-3-metilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(3-(4-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(3-(3-cloro-4-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 5 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metoxiquinolina-6-carboxamida;
 terc-butil 5-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)indolina-1-carboxilato;
 terc-butil 6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-morfolinoquinolina-6-carboxamida;
 10 N5-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-N2-metilpiridina-2,5-dicarboxamida;
 N-(4-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 terc-butil 3-((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)oxi)propil)carbamato;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinoxalina-6-carboxamida;
 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-fenilnicotinamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-((3-yodofenil)amino)nicotinamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(3-(3-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(3-(4-bromo-3-metoxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 20 N-(3-(4-metoxi-3,5-dimetilbenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)isoquinolina-6-carboxamida;
 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolina-6-carboxamida;
 30 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(dimetilamino)propoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida;
 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinolina-6-carboxamida;
 35 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-morfolinopropoxi)quinolina-6-carboxamida;
 40 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-fluoropiperidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinolina-6-carboxamida;
 45 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolina-6-carboxamida;
 2-(2-(azetidina-1-il)etoxi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
 50 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
 55 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)quinolina-6-carboxamida;
 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
 60 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-morfolinoetoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida formiato;
 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida;
 65 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-(dimetilamino)etil)quinolina-6-carboxamida;

- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)quinolina-6-carboxamida;
- 5 2-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)oksi)quinolina-6-carboxamida;
- 10 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxietyl)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(3-(metilamino)propoksi)quinolina-6-carboxamida;
- 15 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-etilquinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((N-metilpropionamido)metil)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
- 20 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-propionamidoetoksi)quinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-propionamidoetil)amino)quinolina-6-carboxamida;
- 25 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)indolina-5-carboxamida;
- terc-butil ((6-((5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metil)(metil)carbamato;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((metilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
- 30 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((dimetilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamida;
- 2-(2-aminoetoksi)-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
- 35 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;
- 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida;
- N-(3-(4-hidroxibenzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
- 40 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(fenilamino)nicotinamida;
- 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)isonicotinamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1H-indazol-5-carboxamida;
- 45 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-morfolinoisonicotinamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxamida;
- N-(4-metil-3-(4-(tiazol-4-ilmetoksi)benzamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
- 50 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(etilamino)nicotinamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida;
- 6-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)nicotinamida;
- 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)isonicotinamida;
- 55 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinamida;
- N-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)benzamido)-4-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
- N-(4-metil-3-(6-metil-2-naftamido)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxamida;
- 60 N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-(3-(dimetilamino)propilamino)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)quinolina-6-carboxamida;
- 65 N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
- N-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;

N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;
 2-amino-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)benzo[d]tiazol-7-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)quinolina-6-
 5 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-morfolinoetilamino)quinolina-6-
 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-
 metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-
 10 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-(1-metilpiperidin-4-
 iloxi)fenilamino)nicotinamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-
 il)propilamino)nicotinamida;
 15 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-((4-metilpiperazin-1-
 il)metil)fenilamino)nicotinamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-
 ((dimetilamino)metil)fenilamino)nicotinamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-6-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-
 20 il)fenilamino)nicotinamida;
 N-(3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 25 N-(5-(7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(benzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]dioxepine-7-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-etilfenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(4-metil-3-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-
 30 carboxamida;
 N-(4-metil-3-(2-metilquinolina-6-carboxamido)fenil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-7-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-8-fluoroquinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(metoximetil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
 35 N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-
 carboxamida;
 N-(2-ciano-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-hidroxi)etil)quinolina-6-carboxamida;
 40 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-
 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(2-morfolinoetil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(isopropoximetil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)metil)quinolina-6-
 45 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)quinolina-6-
 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)quinolina-3-
 carboxamida;
 50 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3-((2-metoxi)etil)amino)-2-(2-(pirrolidin-1-
 il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(isobutoximetil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-
 55 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-metoxi)etil)quinolina-6-carboxamida;
 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-
 carboxamida;
 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-
 60 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)isoquinolina-6-
 carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5-(2-hidroxi)etil)quinolina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-5-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolina-3-
 65 carboxamida;

N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-8-(2-metoxietoxi)quinolina-6-carboxamida;
 5 5-allil-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-3-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-8-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinolina-6-carboxamida;
 3-((6-((5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)(metil)amino)propanoico ácido;
 10 terc-butil (4-((6-((5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)carbamoil)quinolin-2-il)oxi)butil)carbamato;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-(dimetilamino)metil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-(metoximetil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 15 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-1-metil-1,3-dihidrobenczo[c]isotiazol-5-carboxamida 2,2-dióxido;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida;
 20 2-(azetidín-1-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(piperazin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida;
 25 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 2-((4-(terc-butil)piperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-carboxamida;
 30 2-((4-(ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-carboxamida;
 2-((4-(sec-butil)piperazin-1-il)metil)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-carboxamida;
 35 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabenczo[2.2.1]heptan-2-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 2-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((3-metilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 40 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((3,3-dimetilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etil-1,4-diazepan-1-il)metil)quinolina-6-carboxamidal
 45 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida;
 50 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(3-(piperidin-1-il)propoxi)quinolina-6-carboxamida;
 55 (rac)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 2-((4-(terc-butil)piperazin-1-il)metil)-N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(piperazin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida;
 60 2-((4-(sec-butil)piperazin-1-il)metil)-N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 65

- N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 5 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida
 2-(azetidín-1-ilmetil)-N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((3-metilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 10 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((3,3-dimetilazetidín-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 2-(azetidín-1-ilmetil)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)quinolina-6-carboxamida;
 15 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 20 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-metilfenil)-2-(piperidín-1-ilmetil)quinolina-6-carboxamida;
 25 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-vinilfenil)-2-metilquinolina-6-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina-6-carboxamida;
 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 30 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-etil-2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida
 N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-(1-(4-etilpiperazin-1-il)etil)quinolina-6-carboxamida;
 35 N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)-2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 2-(azetidín-1-ilmetil)-N-(2-bromo-5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)fenil)quinolina-6-carboxamida;
 (S)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-isopropil-2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida
 40 (R)-N-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamido)-2-fluorofenil)-2-((4-isopropil-2-metilpiperazin-1-il)metil)quinolina-6-carboxamida;
 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
23. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 50 24. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes o enfermedades virales.
25. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer.